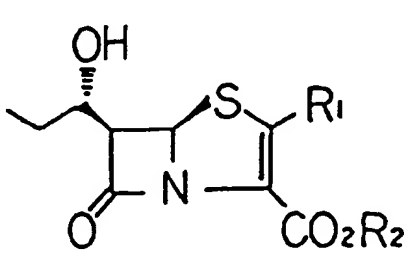


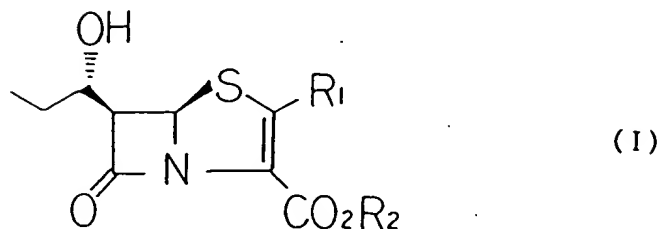


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 499/88, A61K 31/43</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/25417</p> <p>(43) 国際公開日 1996年8月22日(22.08.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00366</p> <p>(22) 国際出願日 1996年2月19日(19.02.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/52054 1995年2月17日(17.02.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 石黒正路(ISHIGURO, Masaji)[JP/JP] 〒665 兵庫県宝塚市福井町16-1 Hyogo, (JP) 中塚 隆(NAKATSUKA, Takashi)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町若山台1丁目5-9-405 Osaka, (JP) 田中里枝(TANAKA, Rie)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市総持寺1丁目1番37号 Osaka, (JP) 並川耕士(NAMIKAWA, Koshi)[JP/JP] 〒573 大阪府枚方市菊丘南町5-2-506 Osaka, (JP) 松木伸介(MATSUKI, Shinsuke)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市西中条町4-5-303 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101 東京都千代田区神田佐久間町3-22 神田SKビル6階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, HU, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : PENEM DERIVATIVES AND ANTIMICROBIAL AGENT CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 ペネム誘導体およびこれを含有する抗菌剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A penem derivative represented by general formula (I), or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein R¹ represents optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkylthio, optionally substituted alkenylthio, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted arylthio, optionally substituted heterocycle, optionally substituted heterocyclic thio, optionally substituted acylthio, mercapto or hydrogen; and R² represents hydrogen or a carboxyl protecting group. Because of having a potent antimicrobial activity particularly on MRSA, the compound (I) is useful as an antimicrobial agent for MRSA against which general antimicrobial agents are not efficacious.</p>		

要約

次の一般式 (I) :



(式中、R₁は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、R₂は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表されるベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩である。

この化合物 (I) は強い抗菌活性を示し、特にMRSAに対し強い活性を示すものであり、汎用の抗菌剤の他、一般の抗菌剤に効果が認められないMRSA用抗菌剤としても有用なものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
オーストラリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
バハマ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
ブルUND	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
ルワンダ	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
ラオス	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
ラトヴィア	IL	イスラエル	ML	マリ	TG	トーゴ
レソト	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
リビア	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
ルーマニア	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
ルワンダ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
スロバキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
スロヴェニア	KR	大韓民国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
スウェーデン			NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
スウエデン					UZ	ウズベキスタン

<1>
明 細 書

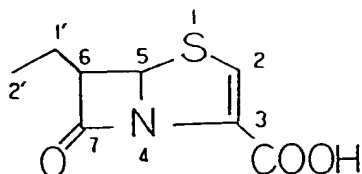
ペネム誘導体およびこれを含有する抗菌剤

技 術 分 野

本発明は、新規なペネム化合物に関し、更に詳細には、各種の微生物に対する抗菌活性を有するとともに、近年、院内感染症の原因として問題となっているメチシリン耐性黄色ぶどう球菌（MRSA）に対しても有効性を持ち、医薬品のみならず動物薬として広範囲に使用されうるペネム化合物およびこれを有効成分とする抗菌剤に関する。

背 景 技 術

以前よりペネム系抗生物質は、広くかつ強い抗菌活性を有するので、数多くの研究がなされている。その研究の結果から、ペネム系化合物は、基本骨格上の3個の不斉炭素、すなわち、慣用的に用いられている下記のペネム骨格に基づく番号で1'位、5位、6位の立体配置の組み合わせや2位の置換基の種類などによってその抗菌活性が大きく変化することが明らかにされている（例えば、Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics, vol.2(1982) p.311-361, Eds. R. B.Morin and M.Gorman, Academic Press, New York)。



そして、立体配置が（1'R, 5R, 6S）であるものが最も活性が強いとされ（例えば、薬学雑誌、107巻、（1987年）、p.175）、現在知られているペネム系化合物のほとんどがこの立体配置を有している。

また、6位の置換基がヒドロキシエチル基であり、かつその立体配置が（1'

^{<2>}
 S, 5 R, 6 R) である化合物について活性が報告されているが (Tetrahedron Letters, (1981) p.3485)、その活性は前述の (1' R, 5 R, 6 S) に比べ充分なものでない。更に、6 位のヒドロキシアルキル基の立体配置が (1' R, 5 R, 6 S) であっても、アルキル基がプロピル基以上の化合物は、その活性がほとんど欠失していることも知られている (特開昭 60-222486 号および Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics, vol.2(1982) p.357, Eds.R.B.Morin and M.Gorman, Academic Press, New York)。

従って、ペネム系化合物の活性向上には、2 位の置換基の変換のみが有効であると考えられていた。

一方、近年増加しつつある高度耐性 MRSA (メチシリン耐性黄色ぶどう球菌) に対して、従来の抗生物質のほとんどが無効であることは、大きな課題となっている。

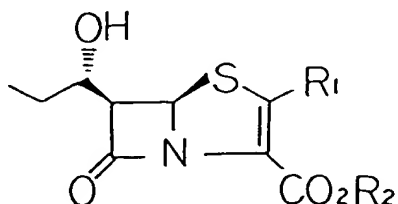
従って、従来知られていた多くの微生物とともに、このような MRSA に対しても有効な抗生物質の開発が強く求められている。

本発明者らはペネム系化合物に着目し、より幅広く、かつ強力な抗菌活性を有する化合物を見い出すべく、その 6 位置換基の種類およびその立体配置、 β -ラクタム環上の立体配置および 2 位置換基等を変換し、数多くのペネム誘導体を合成し、その薬理作用を検討した。

そしてその結果、特定の置換基と特定の立体構造を有するペネム誘導体は幅広くかつ強力な抗菌活性を有し、特に MRSA に対しても有効であることを見出し、本発明の完成に至った。

発 明 の 開 示

すなわち本発明の目的は、次の一般式 (I)



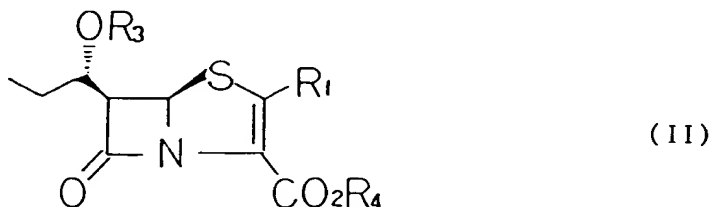
(I)

(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表されるベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩を提供するものである。

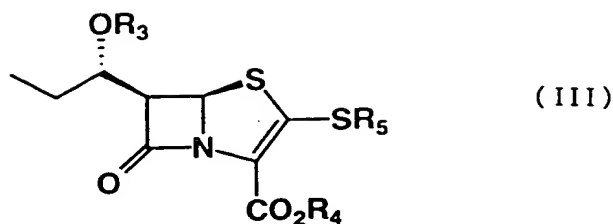
また、本発明の他の目的は、上記式 (I) で表されるベネム誘導体またはそれらの薬理学上許容されうる塩を有効成分とする医薬および抗菌剤を提供するものである。

本発明の他の別の目的は、次の一般式 (II)

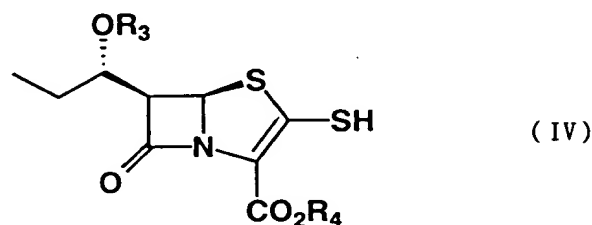


(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、 OR_3 は保護された水酸基を示し、 R_4 はカルボキシ基の保護基を示す)、次の一般式 (III)

<4>



(式中、 R_3 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基を示し、 O 、 R_3 および R_4 は前記と同じ) および次の一般式 (IV)



(式中、 O 、 R_3 および R_4 は前記と同じ)

で表される、一般式 (I) で表されるベネム誘導体の合成中間体として有用な化合物を提供することである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のベネム誘導体 (I) および (II) において、好ましい R_1 の一例としては、水素原子、メルカプト基、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基またはアリールチオ基が挙げられ、具体的には、次のものが例示される。また、化合物 (III) において、好ましい R_5 の一例としては、同様に次に例示されるアルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基が挙げられる。なお、本明細書中において、低級とは、特に言及がない限り、好ましくは炭素数 1～6、特に好ましくは炭素数 1～4 を意味する。

すなわち、アルキル基およびアルキルチオ基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、*n*-

ブチル基、^{<5>}tert-ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基、インダニル基のような芳香族炭化水素との縮合環を形成してもよい単環または多環のアルキル基等が挙げられ、これらはその鎖または環中にカルボニル基を含んでいてもよい。また、アルケニル基およびアルケニルチオ基のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基等がそれぞれ挙げられる。

また、アラルキル基およびアラルキルチオ基のアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基、1-フェニル-シクロプロパン-1-イル基のような炭素数7~24のアラルキル基等が、アリール基およびアリールチオ基のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基のような炭素数6~10のアリール基等がそれぞれ挙げられる。

これらアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基およびアリールチオ基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

この置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシ基；チオカルボキシ基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；イミノ基；低級アルキレンアセタール基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基、インダニル基のような芳香族炭化水素との縮合環を形成してもよく、これらの鎖または環中にカルボニル基を含んでいてもよい単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、ナフチル基のような炭素数6~10のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-

＜6＞
ーナフチル）エチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基、1-フェニル-シクロ
プロパン-1-イル基のような炭素数7～24のアラルキル基が挙げられる。

また、置換基として、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基にそれぞれ対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基や、アミノスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；カルバモイルアルキル基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；イミノ（アミノ）低級アルキル基；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基およびアシルアルキル基；下記するシリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等も挙げられる。

さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の、例えば、上記の置換基によって更に置換されていてもよい。例えば、上記置換アルキル基（アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

<7>

また、上記置換アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

更に、上記置換アラルキル基（アラルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

更にまた、上記置換アリール基（アリールチオ基、アリールオキシ基、アリー

ルスルフィニル基およびアリールスルホニル基も同じ)の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

一方、置換基のうち、アミノ基、イミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基およびイミノ(アミノ)低級アルキル基の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

本発明のベネム誘導体(I)および(II)の好ましいR₁の他の例としては、複

素環基または複素環チオ基が挙げられ、^{<9>}具体的には、次のものが例示される。

また、化合物(III)において、好ましいR_sの他の例としては、同様に次に例示される複素環基が挙げられる

すなわち、複素環基および複素環チオ基の複素環基（上記置換基として記載した複素環オキシ基も同じ）とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味し、その好ましい例としては、窒素原子1～4個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；窒素原子1～4個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基；窒素原子1～5個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基；硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは5または6員の飽和単環式複素環基；硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基；酸素原子1または2個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；酸素原子1または2個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基；硫黄原子1個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；硫黄原子1個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基が挙げられる。

上記複素環基の具体例としては、窒素原子1～4個を有する3～8員の不飽和単環式複素環基として、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ビリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、2H-1,2,3-トリアゾリル基など）、テトラゾリル基（例えば、1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基など）、ジヒドロトリアジニル基（例

例えば、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニル基、2,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニル基など)などが、窒素原子1~4個を有する3~8員の飽和単環式複素環基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペラジニル基などが、窒素原子1~5個を有する7~12員の不飽和多環式複素環基としては、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾロピリジニル基、テトラゾロピリダジニル基(例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル基など)、ジヒドロトリアゾロピリダジニル基、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル基などがそれぞれ挙げられる。

また、酸素原子1または2個および窒素原子1~3個を有する3~8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基(例えば、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基など)などが、酸素原子1または2個および窒素原子1~3個を有する3~8員の飽和単環式複素環基としては、例えば、モルホリニル基などが、酸素原子1または2個および窒素原子1~3個を有する7~12員の不飽和多環式複素環基としては、例えば、ベンゾキサゾリル基、ベンゾキサジアゾリル基などがそれぞれ挙げられる。

更に、硫黄原子1または2個および窒素原子1~3個を有する3~8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、1,3-チアゾリル基、1,2-チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基(例えば、1,2,4-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基など)などが、硫黄原子1または2個および窒素原子1~3個を有する3~8員の飽和単環式複素環基としては、例えば、チアゾリジニル基などが、硫黄原子1または2個および窒素原子1~3個を有する7~12員の不飽和多環式複素環基としては、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基などがそれぞれ挙げられる。

更にまた、酸素原子1または2個を有する3~8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、フラニル基、ピラニル基などが、酸素原子1または2個を有す

る 3～8 員の飽和単環式複素環基^{<11>}としては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基などが、硫黄原子 1 個を有する 3～8 員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、チエニル基などが、硫黄原子 1 個を有する 3～8 員の飽和単環式複素環基としては、例えば、テトラヒドロチエニル基等がそれぞれ挙げられる。

上記複素環基は、上記したものその他、それらの N-オキシド、S-オキシドもしくはその環内にカルボニル基を有するものであってもよく、また、第三級窒素原子を含む複素環基にあつては、当該窒素原子が適当な置換基（例えば、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基など）に結合し、分子内四級塩を形成した、例えば N-メチルピリジニウム基などであってもよい。

これら複素環基は、それらのそれぞれの基が 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。この置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシル基；チオカルボキシル基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；イミノ基；低級アルキレンアセタール基；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピルメチル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基、インダニル基のような芳香族炭化水素との縮合環を形成してもよく、これらの鎖または環中にカルボニル基を含んでいてもよい単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、ナフチル基のような炭素数 6～10 のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基、1-フェニル-シクロプロパン-1-イル基のような炭素数 7～24 のアラルキル基が挙げられる。

また、置換基として上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基にそれぞれ対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキル

<12>

オキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基；アミノスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；カルバモイルアルキル基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；イミノ（アミノ）低級アルキル基；シクロヘキセニル基、シクロヘプタトリエニル基のような炭素数5～7の不飽和環式化合物基およびその環内にカルボニル基を有するもの；インダノニル基、テトラロニル基、ベンゾスベロニル基のような炭素数9～11の縮合環基およびその環内にカルボニル基を有するもの；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基およびアシルアルキル基；下記するシリルオキシ基；上記した複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基；下記するアシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等も挙げられる。

さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の例えば上記の置換基によって更に置換されていてもよい。例えば、上記置換アルキル基（アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

また、上記置換アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキ

<13>

シル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシシル基、エステル化されたチオカルボキシシル基等が挙げられる。

更に、上記置換アラルキル基（アラルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシシル基、チオカルボキシシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシシル基、エステル化されたチオカルボキシシル基等が挙げられる。

更にまた、上記置換アリール基（アリールチオ基、アリールオキシ基、アリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシシル基、チオカルボキシシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキ

<14>
ル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

一方、置換基のうちアミノ基、イミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、不飽和環式化合物基および縮合環基の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

本発明のベネム誘導体（I）および（II）の好ましいR₁の別の他の例としては、アシルチオ基が挙げられる。また、化合物（III）において、好ましいR₃の別の他の例としては、同様に次に例示されるアシル基が挙げられる。このアシルチオ基におけるアシル基（単なるアシル基並びにアシルオキシ基およびアシルア

ルキル基も同じ)として、それぞれ、前記した置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基およびイミノ低級アルキル基に対応するアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基およびイミノ低級アルキルカルボニル基が挙げられる。

上記において、置換基として記載したシリルオキシ基の例としては、トリ置換シリルオキシ基が挙げられ、具体的には、トリアルキルシリルオキシ基、アリール(アルキル)アルコキシシリルオキシ基、アルコキシジアリールシリルオキシ基、トリアリールシリルオキシ基、アルキルジアリールシリルオキシ基、アリールジアルキルシリルオキシ基、トリアラルキルシリルオキシ基などが挙げられる。

シリルオキシ基のより具体的な例としては、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、ジメチルヘキシルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルジイソプロピルシリルオキシ基、イソプロピルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルメトキシフェニルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、ジメチルクミルシリルオキシ基、トリベンジルシリルオキシ基等が挙げられる。

また、エステル化されたカルボキシル基およびエステル化されたチオカルボキシル基としては、それぞれ、上記したアルキル基、アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルケニル基、アルケニルチオ基、アルケニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリール基、アリールチオ基、アリールオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、アシルアルキル基、シリル基(上記したシリルオキシ基中のシリル基と同じ)、複素環基、複素環チオ基および複素環オキシ基でエステル化されたカルボキシル基およびチオカルボキシル基が挙げられる。

一方、R₂またはR₄で表されるカルボキシル基の保護基としては、β-ラクタム系化合物の技術分野で通常使用されるものであれば、特に限定されず、カルボキシル基と一緒にエステル部を形成し、加水分解、光分解、酸化、還元によって、また酵素的に除去されるもの、並びに当該エステル部が生体内で脱離し

<16>

て遊離のカルボン酸を形成するものを利用できる。

このカルボキシル基の保護基の好適な例としては、次のエステルを形成する基をあげることができる。

すなわち、カルボキシル基保護基として、まず、例えば、トリアルキルシリルエステル、アリール（アルキル）アルコキシシリルエステル、アルコキシジアリールシリルエステル、トリアリールシリルエステル、アルキルジアリールシリルエステル、アリールジアルキルシリルエステル、トリアラルキルシリルエステル等のトリ置換シリルエステル（例えば、トリメチルシリルエステル、トリエチルシリルエステル、トリイソプロピルシリルエステル、ジメチルヘキシルシリルエステル、*tert*-ブチルジメチルシリルエステル、メチルジイソプロピルシリルエステル、イソプロピルジメチルシリルエステル、*tert*-ブチルメトキシフェニルシリルエステル、*tert*-ブトキシジフェニルシリルエステル、トリフェニルシリルエステル、*tert*-ブチルジフェニルシリルエステル、ジメチルクミルシリルエステル、トリベンジルシリルエステル等）やトリ置換シリル低級アルキルエステル、例えば、トリアルキルシリル低級アルキルエステル、アリール（アルキル）アルコキシシリル低級アルキルエステル、アルコキシジアリールシリル低級アルキルエステル、トリアリールシリル低級アルキルエステル、アルキルジアリールシリル低級アルキルエステル、アリールジアルキルシリル低級アルキルエステル、トリアラルキルシリル低級アルキルエステル〔例えば、上記に例示したトリ置換シリル基が低級アルキル（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基等）に置換したもの等〕が挙げられる。

また、上記カルボキシル基保護基として、芳香族複素環エステル；低級アルキルエステル；例えば、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、（5-低級アルキル（またはアリール）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）（低級）ア

ルキルエステル等の適当な置換基を一つ以上有していてもよい低級アルキルエステル^{<17>}；低級アルゲニルエステル（例えば、ビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（例えば、エチニルエステル、プロビニルエステルなど）が挙げられる。

上記カルボキシル基保護基のうち、芳香族複素環エステルの具体例としては、ビリジルエステル、ピリミジニルエステル、ピラジニルエステル、ピリダジニルエステル等が、低級アルキルエステルの例としては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどが挙げられる。

また、適当な置換基を一つ以上有していてもよい低級アルキルエステルのうち、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステルとしては、例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-もしくは3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-、3-もしくは4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルオキシエチルエステル、1-（または2-もしくは3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）ピバロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなどが挙げられる。

更に、適当な置換基を一つ以上有していてもよい低級アルキルエステルのうち、低級アルカンシルホニル（低級）アルキルエステルとしては、例えば、2-メシルエチルエステルなどが、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステルとしては、例えば、2-ヨードエチルエステル、2,2-ジクロロエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステルなどが挙げられ、更にまた、

<18>

低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステルとしては、例えば、メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、tert-ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなどが、（5-低級アルキル（またはアリール）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）（低級）アルキルエステルとしては、例えば、（5-メチル（またはフェニル）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル（またはフェニル）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）エチルエステルなどがそれぞれ挙げられる。

更に、カルボキシル基保護基として、適当な置換基を一つ以上もっていてもよいアル（低級）アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、2-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を一つ以上もっていてもよいアリールエステル（例えば、フェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステルなども挙げることができる。

他方、化合物（II）、（III）および（IV）におけるOR₃で示される保護された水酸基としては、特に限定されず、通常使用される水酸基の保護基で保護された水酸基が包含される。

この保護された水酸基としては、例えば、トリアルキルシリルオキシ基、アリール（アルキル）アルコキシシリルオキシ基、アルコキシジアリールシリルオキシ基、トリアリールシリルオキシ基、アルキルジアリールシリルオキシ基、アリールジアルキルシリルオキシ基、トリアラルキルシリルオキシ基などのトリ置換

<19>

シリルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルカノイルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい複素環オキシ基等が挙げられる。

上記した保護された水酸基のうち、トリ置換シリルオキシ基の具体例としては、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、ジメチルヘキシルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルジイソプロピルシリルオキシ基、イソプロピルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルメトキシフェニルシリルオキシ基、tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、ジメチルクミルシリルオキシ基、トリベンジルシリルオキシ基等が挙げられる。

また、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシ基の具体例としては、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシメトキシ基、トリフェニルメトキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルカノイルオキシ基の具体例としては、例えば、アセトキシ基、クロロアセトキシ基、メトキシアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、2-エチルブチリルオキシ基、3,3-ジメチルブチリルオキシ基、ペンタノイルオキシ基等が挙げられる。

更に、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロボキシカルボニルオキシ基、イソプロボキシカルボ

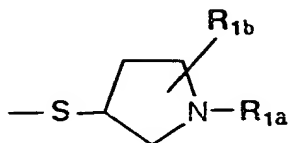
ニルオキシ基、^{<20>}tert-ブトキシカルボニルオキシ基、2-ヨードエトキシカルボニルオキシ基、2,2-ジクロロエトキシカルボニルオキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基等が挙げられ、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、ビニルオキシカルボニルオキシ基、アリルオキシカルボニルオキシ基、2-クロロアリルオキシカルボニルオキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、ベンゾイルオキシ基等がそれぞれ挙げられる。

更にまた、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ基、p-メトキシベンジルオキシカルボニルオキシ基、フェネチルオキシカルボニルオキシ基、トリチルオキシカルボニルオキシ基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基、ビス(メトキシフェニル)メチルオキシカルボニルオキシ基、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニルオキシ基、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジルオキシカルボニルオキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、フェニルオキシカルボニルオキシ基、4-クロロフェニルオキシカルボニルオキシ基、トリルオキシカルボニルオキシ基、tert-ブチルフェニルオキシカルボニルオキシ基、キシリルオキシカルボニルオキシ基、メシチルオキシカルボニルオキシ基、クメニルオキシカルボニルオキシ基等が挙げられる。

最後に、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシ基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシ基、p-ニトロベンジルオキシ基、p-メトキシベンジルオキシ基、p-tert-ブチルベンジルオキシ基、3,4-ジメチルベンジルオキシ基、2,4-ジメトキシベンジルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、トリチルオキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい複素環オキシ基の具体例としては、例えば、テトラヒドロピラニルオキシ基等が例示される。

本発明のペネム誘導体 (I) の好ましい具体例としては、^{<21>}R₁が次の (i) または (ii) の何れかの基であるペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩が挙げられる。

(i) 次の式

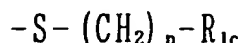


(式中、R_{1a}およびR_{1b}は同一または異なって水素原子、アルキル基、アルケニル基、炭素数7～24のアラルキル基、炭素数6～10のアリール基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アシル基、アシル低級アルキル基、カルボキシ基、複素環基または複素環低級アルキル基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基または複素環低級アルキル基の水素原子は、1またはそれ以上のハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、炭素数7～24のアラルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基、複素環低級アルキル基、アシル基またはアシルアルキル基で置換されていてもよく、該アシル基およびアシル低級アルキル基のアシル基は、上記の置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基を含むアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基または複素環低級アルキルカルボニル基を示し、該カルボキシ基は、上記の置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基でエステル化されていてもよ

<22>
く、該複素環基および複素環低級アルキル基の複素環基は、その環内にカルボニル基を有していてもよく、また、第三級窒素原子が上記置換基の導入により分子内四級塩を形成してもよい)

で表わされる基、または

(ii) 次の式



(式中、nは1～3を示し、R_{1c}は水素原子、炭素数6～10のアリール基、アミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、アシル基、カルボキシ基または複素環基を示し、該アリール基、アミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基または複素環基の水素原子は、1またはそれ以上のハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、炭素数7～24のアラルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基、複素環低級アルキル基、アシル基またはアシルアルキル基で置換されていてもよく、該アシル基および置換基として示すアシルアルキル基のアシル基は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基を含むアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基または複素環低級アルキルカルボニル基を示し、これらの水素原子は、1またはそれ以上のハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、炭素数7～24のアラルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カ

^{<23>}
 ルバモイルオキシ基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基、複素環低級アルキル基、アシル基またはアシルアルキル基で置換されていてもよく、該カルボキシル基は、上記置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基でエステル化されていてもよく、該複素環基および置換基として示す複素環低級アルキル基の複素環基は、その環内にカルボニル基を有していてもよく、また、第三級窒素原子が上記置換基の導入により分子内四級塩を形成してもよい)で表わされる基。

本発明によって得られる (I) で表されるベネム誘導体としては、一般式 (I) におけるベネム環上の 2 位置換基である R_1 で示される基が、基 $S R_5$ で示され、該 R_5 が例えば、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-アミノエチル基、2-アミノ-2-イミノエチル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、フルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-フルオロプロピル基、3-フルオロプロピル基、2-フェノキシエチル基、3-フェノキシプロピル基、2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル基、3-[(1-イミノエチル)アミノ]プロピル基、2-[(1-イミノ-1-フェニルメチル)アミノ]エチル基、2-[N-メチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル基、2-[N-メチル-N-(2-オキソ-2-ピリジリエチル)アミノ]エチル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、2-(ピペラジン-1-イル)エチル基、2-(ピロール-1-イル)エチル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N-ベンジルカルバモイルメチル基、N-フェニルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基、N-ベンジルカルバモイルエチル基、N-フェニルカルバモイルエチル基、2-モルホリノ-2-オキソエチル基、[o-(N-メチルカルバモイル)フェニル]メチル基、[o-(N-ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル基、

<24>

シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1-インダノン-2-イル基、1-インダノン-3-イル基、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-5-イル基、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル基、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル基、

ビニル基、アリル基、

ベンジル基、3,4-ジクロロフェニルメチル基、3-シアノフェニルメチル基、4-シアノフェニルメチル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、(1-ピリジニオ)メチル基、(2-ピリジル)メチル基、(1-メチル-2-ピリジニオ)メチル基、(1-カルバモイルメチル-2-ピリジニオ)メチル基、(3-ピリジル)メチル基、(1-メチル-3-ピリジニオ)メチル基、(1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ)メチル基、(4-ピリジル)メチル基、(1-メチル-4-ピリジニオ)メチル基、(1-カルバモイルメチル-4-ピリジニオ)メチル基、(2-ピリミジル)メチル基、(イミダゾール-2-イル)メチル基、(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル基、(1-メチルイミダゾリウム-3-イル)メチル基、(1-ベンジルイミダゾール-2-イル)メチル基、(チアゾール-2-イル)メチル基、フェネチル基、2,2-ジフェニルエチル基、(1-ピリジニオ)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(1-メチル-2-ピリジニオ)エチル基、2-(1-カルバモイルメチル-2-ピリジニオ)エチル基、2-(3-ピリジル)エチル基、2-(1-メチル-3-ピリジニオ)エチル基、2-(1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ)エチル基、2-(4-ピリジル)エチル基、2-(1-メチル-4-ピリジニオ)エチル基、2-(1-カルバモイルメチル-4-ピリジニオ)エチル基、2-(2-ピリミジル)エチル基、2-(イミダゾール-2-イル)エチル基、2-(1-メチルイミダゾリウム-3-イル)エチル基、2-(チアゾール-2-イル)エチル基、3-フェニルプロピル基、3,3-ジフェニルプロピル基、(1-ピリジニオ)プロピル基、3-(2-ピリジル)プロピル基、3-(1-メチル-2-ピリジニオ)プロピル基、3-(1-カルバモイルメチル-2-ピリジニオ)プロピル基、3-(3-ピリジル)プロピル基、3-(1-メチル-3-ピリジ

<25>

ニオ) プロピル基、3-(1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ) プロピル基、3-(4-ピリジル) プロピル基、3-(1-メチル-4-ピリジニオ) プロピル基、3-(1-カルバモイルメチル-4-ピリジニオ) プロピル基、3-(2-ピリミジル) プロピル基、3-(イミダゾール-2-イル) プロピル基、3-(1-メチルイミダゾリウム-3-イル) プロピル基、3-(チアゾール-2-イル) プロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル) エチル基、2-(2-ナフチル) エチル基、(o-ヒドロキシメチル) ベンジル基、[o-(1-メチルイミダゾリウム-3-イル) メチル] ベンジル基、(m-ヒドロキシメチル) ベンジル基、[m-(1-メチルイミダゾリウム-3-イル) メチル] ベンジル基、(p-ヒドロキシメチル) ベンジル基、[p-(1-メチルイミダゾリウム-3-イル) メチル] ベンジル基、

2-アミノ-2-フェニルエチル基、2-アミノ-3-フェニルプロピル基、2-オキソ-2-フェニルエチル基、2-オキソ-2-(2-ピリジル) エチル基、2-(1-メチル-2-ピリジニオ)-2-オキソエチル基、2-オキソ-2-(3-ピリジル) エチル基、2-(1-メチル-3-ピリジニオ)-2-オキソエチル基、2-オキソ-2-(4-ピリジル) エチル基、2-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-オキソエチル基、2-(イミダゾール-2-イル)-2-オキソエチル基、2-オキソ-2-(チアゾール-2-イル) エチル基、

フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、1-メチル-2-ピリジニオ基、3-ピリジル基、1-メチル-3-ピリジニオ基、4-ピリジル基、1-メチル-4-ピリジニオ基、2-ピリミジル基、イミダゾール-2-イル基、チアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、

アゼチジン-3-イル基、1-アリルアゼチジン-3-イル基、1-ベンジルアゼチジン-3-イル基、1-フェニルアゼチジン-3-イル基、1-(1-イミノエチル) アゼチジン-3-イル基、1-(2-オキソ-2-フェニルエチル) アゼチジン-3-イル基、

ピロリジン-3-イル基、2-イミノピロリジン-3-イル基、2-イミノピロリジン-4-イル基、1-アリルピロリジン-3-イル基、1-ベンジルピロ

<26>

リジン-3-イル基、1-フェネチルピロリジン-3-イル基、1-シクロプロ
ピロリジン-3-イル基、1-シクロペンチルピロリジン-3-イル基、1
-シクロプロピルメチルピロリジン-3-イル基、1-(3-フェニルプロピル)
ピロリジン-3-イル基、1-フェニルピロリジン-3-イル基、1-(2-ピ
リジル)ピロリジン-3-イル基、1-(1-メチル-2-ピリジニオ)ピロリ
ジン-3-イル基、1-(3-ピリジル)ピロリジン-3-イル基、1-(1-
メチル-3-ピリジニオ)ピロリジン-3-イル基、1-(4-ピリジル)ピロ
リジン-3-イル基、1-(1-メチル-4-ピリジニオ)ピロリジン-3-イ
ル基、1-(2-ピリミジル)ピロリジン-3-イル基、1-(チアゾール-2
-イル)ピロリジン-3-イル基、1-(o-アミノフェニル)ピロリジン-3
-イル基、1-(m-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル基、1-(p-ア
ミノフェニル)ピロリジン-3-イル基、1-(p-フルオロフェニル)ピロリ
ジン-3-イル基、1-(p-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-イル基、
1-(p-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル基、1-(p-メトキシフェ
ニル)ピロリジン-3-イル基、1-[p-(1-イミノエチル)アミノフェニ
ル]ピロリジン-3-イル基、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-3-
イル基、1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル基、
1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-3-イル基、1-(2-オキソ-2-
フェニルエチル)ピロリジン-3-イル基、1-[2-(o-ヒドロキシ)フェ
ニル-2-オキソエチル]ピロリジン-3-イル基、1-[2-(m-ヒドロキ
シ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン-3-イル基、1-[2-(p-
ヒドロキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン-3-イル基、1-[2
-(m,p-ジヒドロキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン-3-イ
ル基、1-[2-(o,m-ジヒドロキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロ
リジン-3-イル基、1-[2-(p-フルオロ)フェニル-2-オキソエチル]
ピロリジン-3-イル基、1-[2-(p-メチル)フェニル-2-オキソエチ
ル]ピロリジン-3-イル基、1-[2-(p-メトキシ)フェニル-2-オキ
ソエチル]ピロリジン-3-イル基、1-[2-(p-アミノ)フェニル-2-
オキソエチル]ピロリジン-3-イル基、1-(1-メチル-2-オキソ-2-

フェニルエチル) ピロリジン-3-イル基、1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル) ピロリジン-3-イル基、1-(2-オキソ-3-フェニルプロピル) ピロリジン-3-イル基、1-(1-インダノン-2-イル) ピロリジン-3-イル基、1-(1-インダノン-3-イル) ピロリジン-3-イル基、1-[(1-ピリジニオ) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(2-ピリジル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(1-メチル-2-ピリジニオ) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(3-ピリジル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(1-メチル-3-ピリジニオ) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(4-ピリジル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(1-メチル-4-ピリジニオ) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(イミダゾール-2-イル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(1-メチルイミダゾリウム-3-イル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(4-カルバモイルフェニル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(3-アセチルフェニル) メチル] ピロリジン-3-イル基、1-[(2-オキソ-2-ピペラジニル) エチル] ピロリジン-3-イル基、

1-イミノメチルピロリジン-3-イル基、1-(1-イミノエチル) ピロリジン-3-イル基、1-(1-イミノ-2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル基、1-イミノプロピルピロリジン-3-イル基、

ピペリジン-2-イルメチル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基、1-アリルピペリジン-4-イル基、1-ベンジルピペリジン-4-イル基、1-フェニルピペリジン-4-イル基、1-(1-イミノエチル) ピペリジン-4-イル基、

2-ヒドロキシメチルピロリジン-4-イル基、2-(1-ピリジニオ) メチルピロリジン-4-イル基、2-(1-メチルイミダゾリウム-3-イル) メチルピロリジン-4-イル基、2-ヒドロキシメチル-1-(1-イミノエチル) ピロリジン-4-イル基、2-フェノキシメチルピロリジン-4-イル基、2-フェニルメチルピロリジン-4-イル基、

ピラゾリジン-4-イル基、インダン-3-オン-1-イル基

などの基である化合物またはその薬理上許容されうる塩が好ましく挙げられる。

<28>

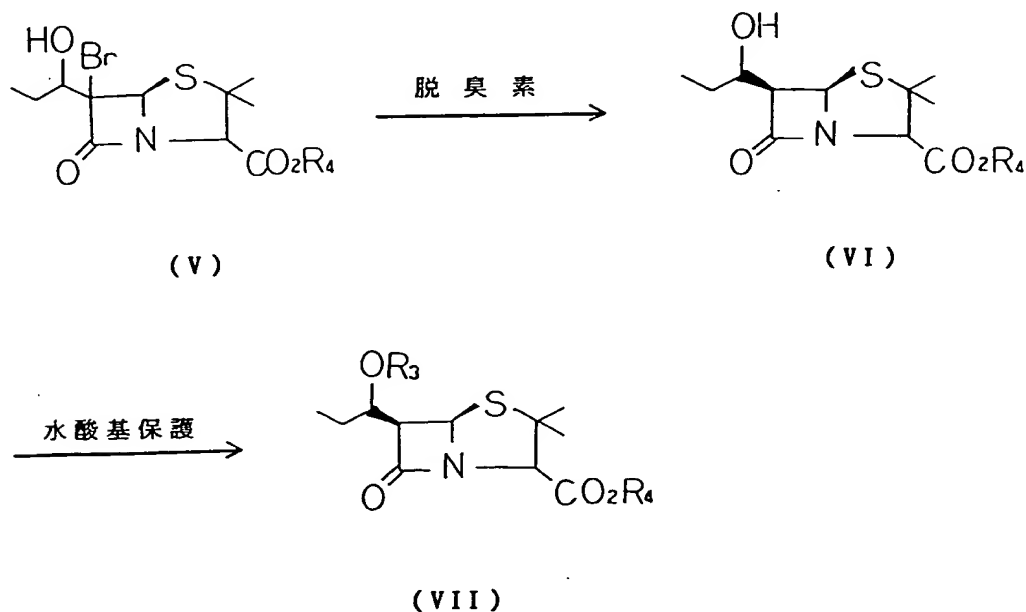
本発明のペネム誘導体 (I) には、異性体が存在するものが多く含まれるが、本発明においては、本発明のペネム誘導体の特徴である (1'S, 5R, 6R) 以外のありうる全ての異性体およびそれらの混合物を含む。例えば、本発明のペネム誘導体 (I) のうち、R₁で示される基が、ピロリジニル基または置換ピロリジニル基を有する基であるものは当該基が (S) -ピロリジン-3-イル基であるものが好ましく例示される。

本発明のペネム誘導体 (I) は、種々の方法により製造でき、以下に示す方法のいずれかにて合成してもよい。以下、それらの方法を順次説明する。

方 法 1 :

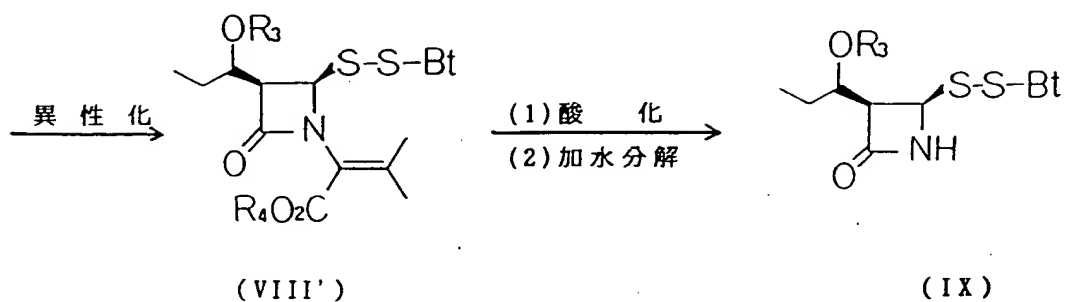
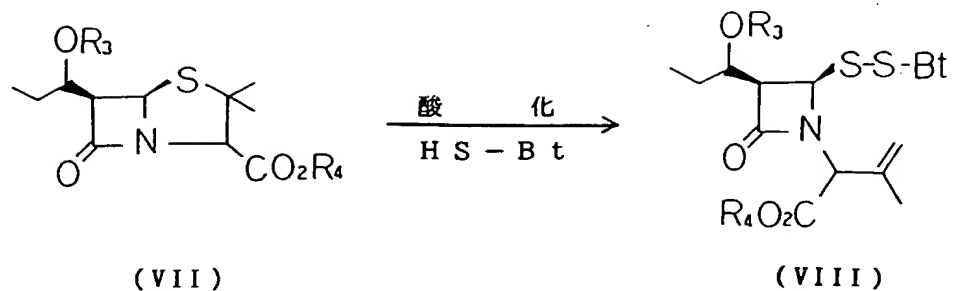
一般式 (I) 中、R₁が前記置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環チオ基または置換もしくは無置換のアシルチオ基で表される化合物 (化合物 (Ia)) は、次の反応式にしたがい、式 (V) で表される臭素化ペナム化合物を原料として製造される。

(a)

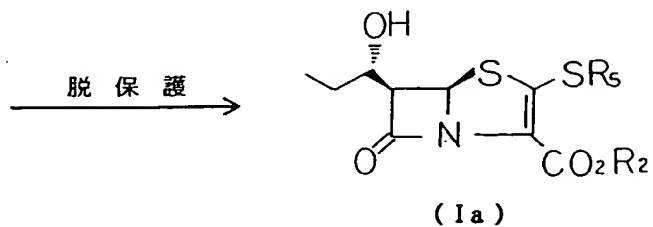
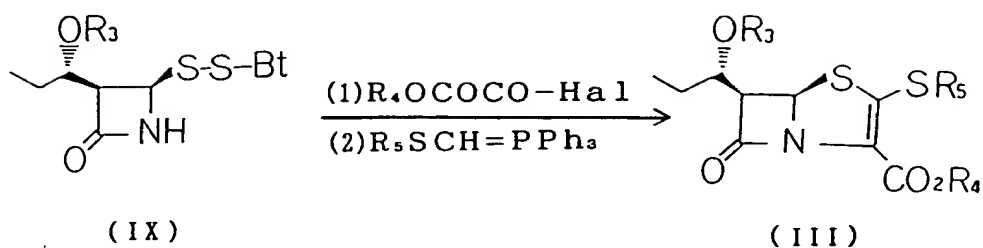


<29>

(b)



(c)



(式中、R_sは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基を示し、

<30>

B t はベンゾチアゾール基を示し、また、R₂、OR₃およびR₄は前記した意味を有する)

上記方法のうち工程 (a) は、原料である化合物 (v) から臭素を除去した後、水酸基を保護する工程である。

原料である一般式 (v) の化合物は、J. Org. Chem, vol. 42, 2966頁 (1977) 等に記載の方法により得られる公知化合物であり、水酸基が結合している不斉炭素についての2種類の異性体の混合物として得られるが、後記工程 (b) の一般式 (IX) にいたるまで混合物として反応させることができる。

臭素除去反応は、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中で、1当量の化合物 (V) に、1.0乃至5当量のトリブチルスズヒドライド等の還元剤を加熱下1時間乃至24時間反応させることにより行われる。

反応終了後、溶剤を留去したのち、アセトニトリルにて希釈した後、ヘキサン等の飽和炭化水素にて溶剤層を洗浄し、得られるアセトニトリル層を蒸発乾固することにより目的の化合物 (VI) を得ることができ、必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することもできる。

ついで、化合物 (VI) に水酸基保護基を導入し、これを水酸基が保護された化合物 (VII) とする。この反応は、導入する水酸基保護基によって異なり、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基などシリル系の保護基を導入する場合は、公知方法 (例えば、Tetrahedron Lett., 1979, p. 99) に従い、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ヘキサン等の飽和炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類あるいはこれらの混合物などの溶剤中、0℃乃至70℃、好ましくは室温で、1当量の化合物 (VI) に1.0乃至5当量の対応するシリルクロリドおよび1.0乃至1.5当量のトリエチルアミン等の三級アミンあるいはイミダゾールを1時間乃至24時間反応させることにより行われる。

反応後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機

溶媒を留去することにより目的の化合物^{<31>}(VII)を得ることができ、これも必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

方法1の工程(b)は、水酸基が保護された化合物(VII)を開環し、アゼチジノン誘導体(IX)とする工程である。

この工程は、まず、化合物(VII)のペナム環上の硫黄原子をスルホキシドに酸化後、これに2-メルカプトベンゾチアゾールを作用させてペナム環を開環せしめ、式(VIII)で表される化合物へ導く。

化合物(VII)の硫黄原子をスルホキシドに酸化する工程は、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、-20℃乃至室温、好ましくは0℃で1当量の化合物(VII)に1.0乃至1.2当量のm-クロロ過安息香酸等の過酸に代表される酸化剤を10分乃至24時間作用させることにより行われる。

反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することによりスルホキシドを得ることができる。このものも、必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

得られたスルホキシドは、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等を溶剤とし、50℃乃至150℃、好ましくは110℃で、その1当量に1.0乃至5当量の2-メルカプトベンゾチアゾールと1時間乃至24時間反応させ、反応後溶媒を留去することにより、化合物(VIII)とすることができる。このものは、必要ならば、更にクロマトグラフィー等にて精製することができる。

更に、得られた化合物(VIII)は、その二重結合を異性化させ、式(VIII')であらわされる α, β -不飽和エステルとした後、二重結合を酸化開裂させ、得られるイミドを加水分解することにより、化合物(IX)とすることができる。

この異性化反応は、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素を溶剤とし、1当量の化合物(VIII)に、0.01乃至0.5当量、好ましくは、0.1当量のトリエチルアミン等の三級アミンを、

0℃乃至50℃、好ましくは室温にて^{<32>}1時間乃至4時間反応させることにより行われる。

反応後、溶媒を留去することにより目的の化合物(VIII')を得ることができる。この化合物は、必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

また、二重結合の酸化開裂、加水分解反応は、まず、酢酸エチルなどのエステル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類などの溶剤中、-78℃乃至-50℃で化合物(VIII')に、オゾンを作用せしめた後、ジメチルスルフィド、あるいはトリフェニルホスフィン等のホスフィン類、亜鉛等の還元剤を作用させ、次いで、溶媒を留去した後、水、あるいはメタノールあるいはその混合溶液を作用させてイミドを加水分解することにより行なわれる。

反応終了後、溶媒を留去し、アゼチジノン誘導体(IX)を得ることができるが、このものはクロマトグラフィーあるいは再結晶等にて精製することにより、水酸基が結合している不斉炭素についての2種類の異性体に分離される。

以後は、分離された異性体のうち、1'S体をアゼチジノン誘導体(IX)として説明をおこなう。

方法1の工程(c)は、アゼチジノン誘導体(IX)にオキサリルハライドモノエステル($R_4OCCOC O-Hal$)についてチオメチレントリフェニルホスホラン化合物($R_5SCH=PPh_3$)と反応させて閉環させ、更に、水酸基保護基および必要であればカルボキシ基保護基を除去し、本発明のベネム化合物(Ia)を得る反応である。

この反応は、まずジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類等の溶剤中、-20℃乃至10℃、トリエチルアミン等の三級アミンの存在下で1当量のアゼチジノン誘導体(IX)に1.0乃至1.2当量のオキサリルハライドモノエステルを10分乃至30分間作用させることにより行われる。

反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することによりイミドを得るが、これは単離精製することなく、テトラヒドロフラン、ジエチル

エーテルなどのエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、1当量のイミドに^{<33>}−20℃乃至0℃で2乃至2.5当量のチオメチレントリフェニルホスホラン化合物を1時間乃至24時間反応させる。

ここで使用するオキサリルモノハライドモノエステルとしては、アリルオキサリルクロライド、パラニトロベンジルオキサリルクロライド等に代表されるものが使用できる。また、チオメチレントリフェニルホスホラン化合物としては、R₃が置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基であるものが利用されるが、これらは公知であるか、公知化合物の製法に準じた方法で製造することができる。

目的とするベネム化合物(Ia)は、反応終了後、水と混和しない有機溶剤で希釈した後、有機層を水にて洗浄し、有機溶媒を留去した後、脱保護基反応に付すことにより得られる。

水酸基保護基R₃の除去は、それぞれの保護基の性質により用いる条件は異なるが、公知方法(例えば、特開昭61-207387号、特開平7-70126号)を適宜選択して行えばよい。例えば、tert-ブチルジメチルシリル基などシリル系保護基を用いた場合には、溶剤で上記反応生成物を希釈した後、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムやトリエチルアミン・3フッ化水素酸などを接触させることにより容易に反応が進行する。この場合の反応は、室温乃至50℃が好適であり、使用する溶剤はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類等が好適である。反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することにより目的の化合物(Ia)を得ることができる。

一方、カルボキシ基保護基R₄の除去も、必要により行われ、それぞれの保護基の性質により用いる条件は異なるが、公知方法(例えば、特開昭61-20

7387号、特開平6-321952号^{<34>}を適宜選択して行えばよい。例えば、アリル基を用いた場合には、溶剤で、上記反応生成物を希釈した後、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)あるいは酢酸パラジウム(II)等のパラジウム触媒の存在下、トリブチルスズヒドリドあるいは酢酸、2-エチルヘキサン酸等のカルボン酸あるいはそのナトリウム塩などアルカリ金属塩を作用させることにより容易に反応が進行する。この反応は、室温乃至50℃が好適であり、使用する溶剤はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、あるいはそれらの混合溶媒等が好適である。反応終了後、溶媒を留去することにより目的の化合物(Ia)を得る。

また、保護基がパラニトロベンジル基のようなアラルキル基の場合は、パラジウム-炭素触媒存在下、水素を用いる接触水素添加反応を用いることにより脱保護反応を行なうことができる。

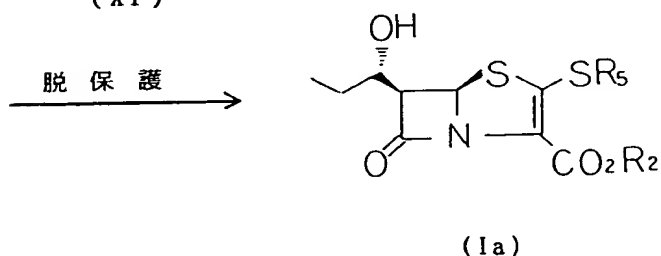
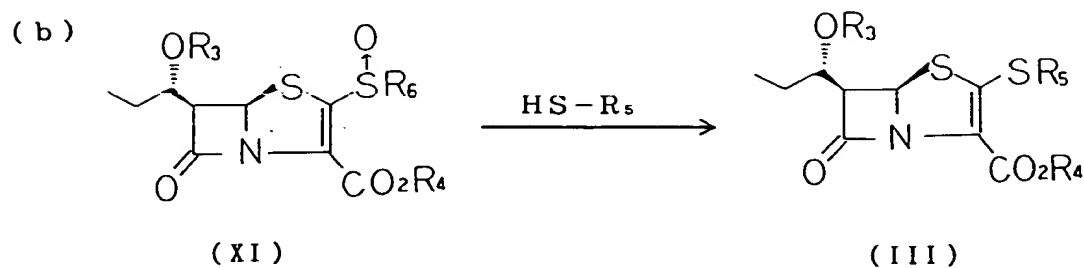
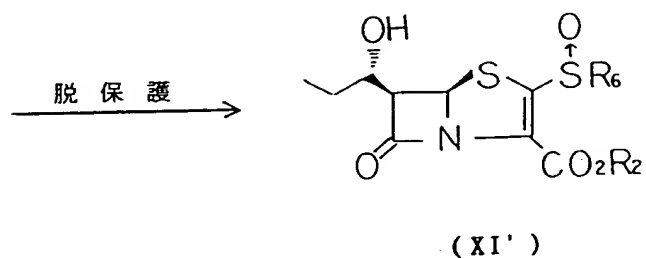
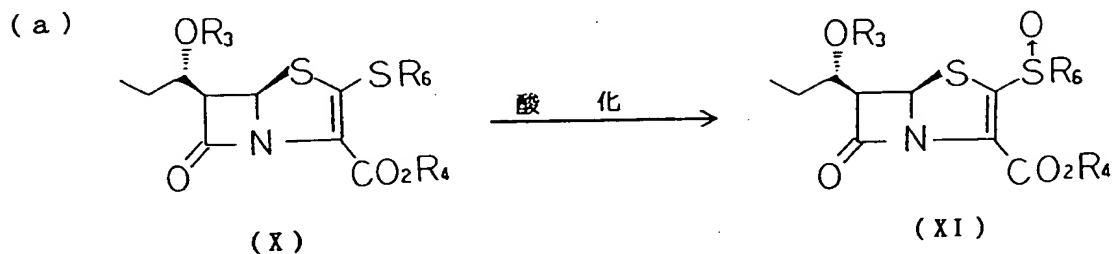
なお、化合物(III)のカルボキシシル基保護基R₄を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシシル基保護基の除去などが含まれる。

化合物(III)の水酸基および/またはカルボキシシル基の保護基を除去して得られる目的化合物(Ia)は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方法 2:

一般式(I)中、R₁が前記置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環チオ基または置換もしくは無置換のアシルチオ基で表される化合物(化合物(Ia))は、次の反応

式にしたがい、化合物 (X) の 2 位のチオ基を交換し、その水酸基保護基および必要によりカルボキシ基保護基を除去することにより製造される。



(式中、R₀は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基または置換もしくは無置換のアリール基を示し、R₂、R₃、R₄およびR₅は前記した意味を有する)

上記R₀の置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基または置換もしくは無置換のアリール

<36>

基の好ましい具体例は、 R_1 について前に説明したものと同一ものが挙げられる。

上記工程のうち工程 (a) は、まず、化合物 (X) のベネム 2 位にある置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基または置換もしくは無置換のアリールチオ基の硫黄原子をスルホキシドに酸化する工程である。

この酸化反応は、公知方法（例えば、特開昭 57-77688 号）に従って行うことができ、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、 -78°C ~ 0°C で 1 当量の化合物 (X) に 1 乃至 1.2 当量の m -クロロ過安息香酸等の過酸を 30 分乃至 2 時間作用させることにより行われる。

反応後、水と混和しない有機溶剤にて希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することによりスルホキシドを得ることができる。

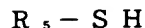
次いで、その水酸基保護基および必要によりカルボキシ基保護基を除去することにより本発明の化合物 (XI') を得ることもできる。水酸基保護基およびカルボキシ基保護基の除去方法は、前記と同様であり、これら保護基の除去後、必要ならば化合物 (XI) および (XI') は、クロマトグラフィー等にて更に精製することができる。

上記工程のうち工程 (b) におけるチオ基の交換反応は、得られたスルホキシド (XI) に、チオール化合物 ($\text{HS}-R_2$) を作用させることにより行われ、これらは公知方法（例えば、特開昭 56-156281 号）によって行うことができる。チオール化合物をスルホキシドに反応させるには、好ましくはその 1 当量に 1 乃至 1.5 当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンの存在下、1 乃至 2 当量のチオール化合物を -78°C 乃至 0°C にて 30 分乃至 4 時間反応させればよい。

反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することにより化合物 (III) が得られる。

<37>

なお、一般式



で表わされるチオール化合物としては、例えば、メタンチオール、エタンチオール、*n*-プロピルメルカプタン、イソプロピルメルカプタン、*n*-ブチルメルカプタン、イソブチルメルカプタン、*tert*-ブチルメルカプタン、*n*-ペンチルメルカプタン、ネオペンチルメルカプタン、2-ヒドロキシエチルメルカプタン、3-ヒドロキシプロピルメルカプタン、1-メルカプト-2-(*N*-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エタン、1-メルカプト-3-(*N*-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン、2-フルオロ-1-メルカプトエタン、3-フルオロ-1-メルカプトプロパン、1-メルカプト-2-フェノキシエタン、1-メルカプト-3-フェノキシプロパン、1-メルカプト-2-[*N*-メチル-*N*-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ]エタン、1-(2-メルカプトエチル)ピロリジン、1-(2-メルカプトエチル)ピペリジン、1-(2-メルカプトエチル)ピロール、4-(2-メルカプトエチル)-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペラジン、

シクロプロパンチオール、シクロペンタンチオール、シクロヘキサントチオール、1-メルカプトインダン、2-メルカプトインダン、2-メルカプト-1-インダノン、3-メルカプト-1-インダノン、6,7-ジヒドロ-5-メルカプト-5*H*-シクロペンタ[*b*]ピリジン、6,7-ジヒドロ-6-メルカプト-5*H*-シクロペンタ[*b*]ピリジン、6,7-ジヒドロ-7-メルカプト-5*H*-シクロペンタ[*b*]ピリジン、

アリルメルカプタン、

ベンジルメルカプタン、ジフェニルメチルメルカプタン、トリチルメルカプタン、(2-ピリジル)メチルメルカプタン、(3-ピリジル)メチルメルカプタン、(4-ピリジル)メチルメルカプタン、(2-ピリミジル)メチルメルカプタン、(イミダゾール-2-イル)メチルメルカプタン、(1-メチル-イミダゾール-2-イル)メチルメルカプタン、(1-ベンジル-イミダゾール-2-

<38>

イル) メチルメルカブタン、(チアゾール-2-イル) メチルメルカブタン、2-フェニルエタンチオール、2,2-ジフェニルエタンチオール、2-(2-メルカプトエチル) ピリジン、3-(2-メルカプトエチル) ピリジン、4-(2-メルカプトエチル) ピリジン、2-(2-メルカプトエチル) ピリミジン、2-(2-メルカプトエチル) イミダゾール、1-メルカプト-3-フェニルプロパン、1-メルカプト-3,3-ジフェニルプロパン、2-(3-メルカプトプロピル) ピリジン、3-(3-メルカプトプロピル) ピリジン、4-(3-メルカプトプロピル) ピリジン、2-(3-メルカプトプロピル) ピリミジン、2-(3-メルカプトプロピル) イミダゾール、2-(3-メルカプトプロピル) チアゾール、1-ナフチルメタンチオール、2-ナフチルメタンチオール、2-(1-ナフチル) エタンチオール、2-(2-ナフチル) エタンチオール、

2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ-2-フェニルエタンチオール、2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-フェニルプロパンチオール、1-メルカプト-2-オキソ-2-フェニルエタン、1-メルカプト-2-オキソ-2-(2-ピリジル) エタン、1-メルカプト-2-オキソ-2-(3-ピリジル) エタン、1-メルカプト-2-オキソ-2-(4-ピリジル) エタン、1-メルカプト-2-オキソ-2-(イミダゾール-2-イル) エタン、1-メルカプト-2-オキソ-2-(チアゾール-2-イル) エタン、3-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) アゼチジン、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトアゼチジン、1-ベンジル-3-メルカプトアゼチジン、3-メルカプト-1-フェニルアゼチジン、3-メルカプト-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル) アゼチジン、

3-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジン、1-ベンジル-3-メルカプトピロリジン、3-メルカプト-1-フェネチルピロリジン、1-シクロプロピル-3-メルカプトピロリジン、1-シクロペンチル-3-メルカプトピロリジン、3-メルカプト-1-(3-フェニルプロピル) ピロリジン、3-メルカプト-1-フェニルピロリジン、3-メルカプト-1-(2-ピリジル) ピロリジン、3-メルカプト-1-(3-ピリジル) ピロリジン、3-メルカブ

<39>

ト-1-(4-ビリジル)ピロリジン、3-メルカプト-1-(2-ビリミジル)ピロリジン、1-(イミダゾール-2-イル)-3-メルカプトピロリジン、3-メルカプト-1-(チアゾール-2-イル)ピロリジン、3-メルカプト-1-[4-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノフェニル]ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メルカプトピロリジン、1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メルカプトピロリジン、1-(2-フルオロエチル)-3-メルカプトピロリジン、3-メルカプト-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピロリジン、3-メルカプト-1-[2-(2-p-ニトロベンジルオキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、3-メルカプト-1-[2-オキソ-2-(3-p-ニトロベンジルオキシ)フェニルエチル]ピロリジン、3-メルカプト-1-[2-(4-p-ニトロベンジルオキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、1-[2-(p-フルオロ)フェニル-2-オキソエチル]-3-メルカプトピロリジン、3-メルカプト-1-[2-(p-メチル)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、3-メルカプト-1-[2-(p-メトキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、3-メルカプト-1-(1-メチル-2-オキソ-2-フェニルエチル)ピロリジン、3-メルカプト-1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)ピロリジン、3-メルカプト-1-(2-オキソ-3-フェニルプロピル)ピロリジン、1-(1-インダノン-2-イル)-3-メルカプトピロリジン、1-(1-インダノン-3-イル)-3-メルカプトピロリジン、3-メルカプト-1-[(2-ビリジル)メチル]ピロリジン、3-メルカプト-1-[(3-ビリジル)メチル]ピロリジン、3-メルカプト-1-[(4-ビリジル)メチル]ピロリジン、

2-メルカプトメチル-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピベリジン、3-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピベリジン、4-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピベリジン、1-アリルオキシカルボニル-4-メルカプトピベリジン、1-ベンジル-3-メルカプトピベリジン、3-メルカプト-1-フェニルピベリジン、

5-ヒドロキシメチル-3-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピベリジン、

<40>

ルボニル)ピロリジン、3-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5-フェノキシメチルピロリジン、3-メルカプト-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5-フェニルメチルピロリジン、4-メルカプト-(1,2-ジ p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピラゾリジンなどが例示される。

次いで、前記した方法によって、その水酸基保護基および必要によってカルボキシル基保護基を除去することにより、目的の化合物(Ia)を得ることができる。

なお、化合物(III)のカルボキシル基保護基R₄を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシル基保護基の除去などが含まれる。

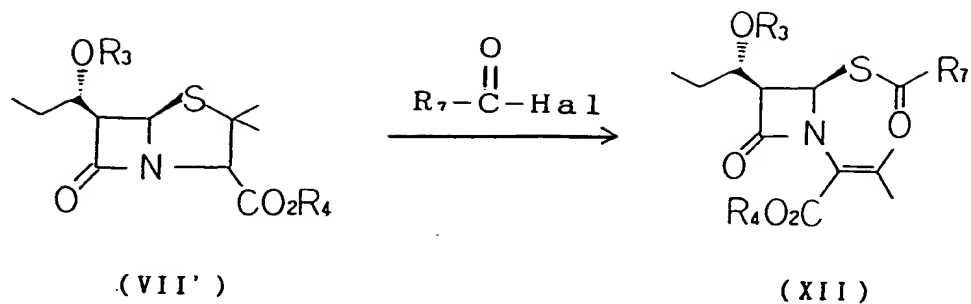
化合物(III)の水酸基および/またはカルボキシル基の保護基を除去して得られる目的化合物(Ia)は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方 法 3 :

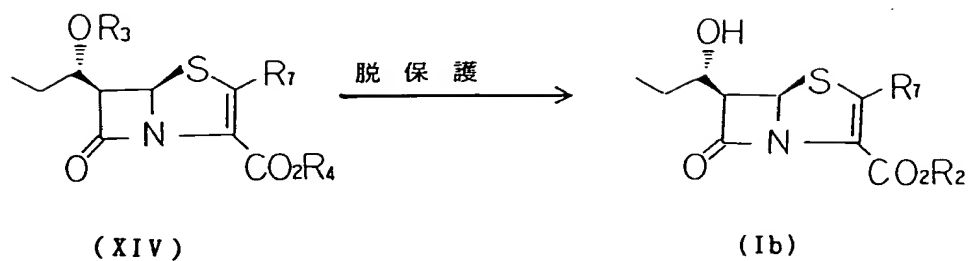
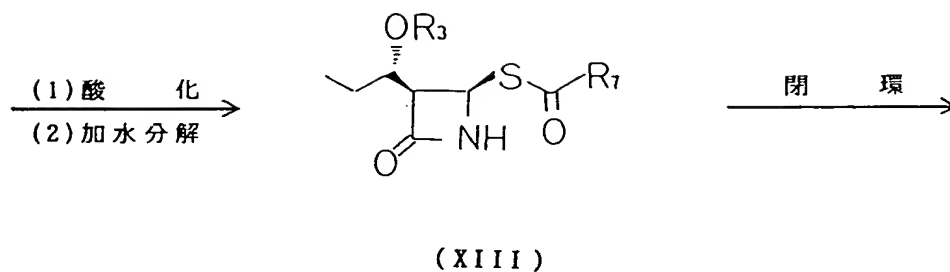
一般式(I)中、R₁が前記置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基で表される化合物は、方法1中で得られる化合物(VII')を原料とし、次の反応式に従って製造される。

<41>

(a)



(b)



(式中、 R_7 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基を示し、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記した意味を有する)

上記 R_7 の置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基ま

<42>

たは置換もしくは無置換の複素環基の好ましい具体例は、 R_1 について前に説明したものと同じものが挙げられる。

上記方法中、工程(a)は、化合物(VII')を開環し、化合物(XII)に導く反応であるが、この反応はすでに公知であるか(Heterocycles, 31巻; 617頁(1990))、これに準じて実施できるものである。なお、化合物(VII')は、化合物(VII)のクロマトグラフィーによる分離により取得できる。

すなわちこの反応は、上記文献に従い、1当量の化合物(VII')に対し、1乃至2当量のジアザビスクロノネン(DBN)あるいはジアザビスクロウンデセン(DBU)などの強塩基の存在下1乃至1.2当量の塩化銀、硝酸銀などの銀塩をアセトニトリル、ピリジン、ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド類の溶媒中、 -20°C 乃至 50°C 、好ましくは、室温にて反応させ銀塩とする。

次いで、生じた銀塩に、対応する酸クロライド($R_1\text{-CO-Hal}$)を室温にて反応させた後、不溶物を濾別する。このものは、必要ならばクロマトグラフィー等にて精製することができる。

得られた化合物(XII)は、次いでその二重結合を酸化開裂させ、得られるイミドを加水分解することにより、アゼチジノン化合物(XIII)とする。

この酸化開裂、加水分解反応は、酢酸エチルなどのエステル類やメタノール、エタノールなどのアルコール類等の溶剤中、 -78°C 乃至 -50°C で化合物(XI)に、オゾンを作用せしめた後、ジメチルスルフィド、あるいはトリフェニルホスフィン等のホスフィン類、亜鉛等の還元剤を作用させ、更に、有機溶媒を留去した後、水、あるいはメタノールあるいはその混合溶液を作用させイミドを加水分解することにより行われる。

反応終了後、溶媒を留去することによりアゼチジノン化合物(XIII)を得ることができ、必要ならば、更にクロマトグラフィー等にて精製することができる。

また上記方法中、工程(b)はアゼチジノン誘導体(XIII)を開環し、ベネム環を形成させて化合物(XIV)とし、その水酸基保護基および必要な場合はカルボキシ基保護基を除去する反応である。

この反応を行うには、まずジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、

<43>

トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類を溶剤とし、トリエチルアミン等の三級アミンの存在下、 -20°C 乃至 10°C でアゼチジノン誘導体 (XIII) に対してオキサリルハライドモノエステルを10分乃至30分間反応させる。次いで、これを水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインにて順次洗浄し、必要なら、有機溶媒を留去することによりイミドを得る。

更に、得られた残渣に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、 80°C 乃至 150°C で、生成物の1当量に、2当量乃至5当量の亜リン酸トリエチル等の亜リン酸エステルを、1時間乃至24時間作用させる。最後に、有機溶媒を留去することにより得た化合物 (XIV) を得る。必要ならばクロマトグラフィー、再結晶等にて精製することができる。

なお、ベネム誘導体 (XIV) の2位の置換基の一部が、臭素、塩素などハロゲン置換アルキル基等で置換されている場合、このハロゲン原子を他の置換基、例えばアセトキシ基、水酸基、分子内四級塩を形成する置換基等に変えることも可能である。

例えば、フェニル基等のアリール基にハロゲン置換アルキル基がある場合、このハロゲン原子を種々の官能基、例えば、アセトキシ基等を初めとするアシロキシ基、ビリジニウム基等を始めとする含窒素複素環基、水酸基等に変えることができる。

この反応は、変換する官能基により異なるが、例えば、ビリジニウム基への変換は、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類の溶剤中、 0°C 乃至室温で1当量のハロゲン原子を有する化合物 (XIV) を1当量乃至5当量のビリジンと1時間乃至24時間反応させればよく、反応終了後、有機溶媒を留去することにより目的の化合物をえることができる。このものも必要ならば、HPLCなどのクロマトグラフィー等にて精製することができる。

次いで、化合物 (XIV) から水酸基保護基および必要によりカルボキシル基保護基を除去し、目的の本発明ベネム化合物 (Ib) を得る。この、水酸基保護基

<44>

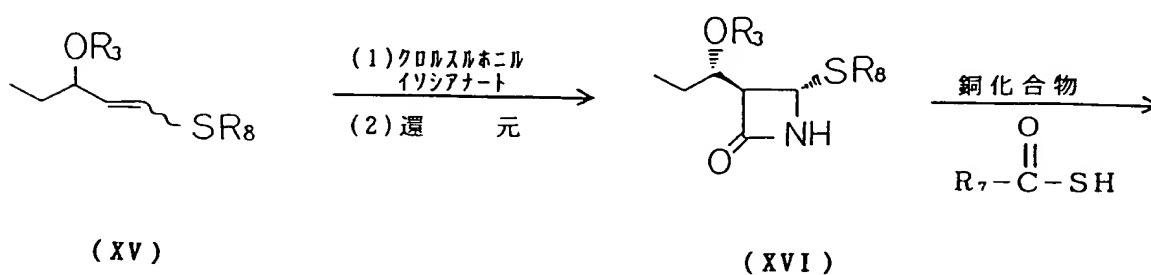
およびカルボキシ基保護基の除去は、前記した方法と同様の方法でよい。

なお、化合物 (XIV) のカルボキシ基保護基 R_4 を除去する手段を用いて、同時に、2 位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシ基保護基の除去などが含まれる。

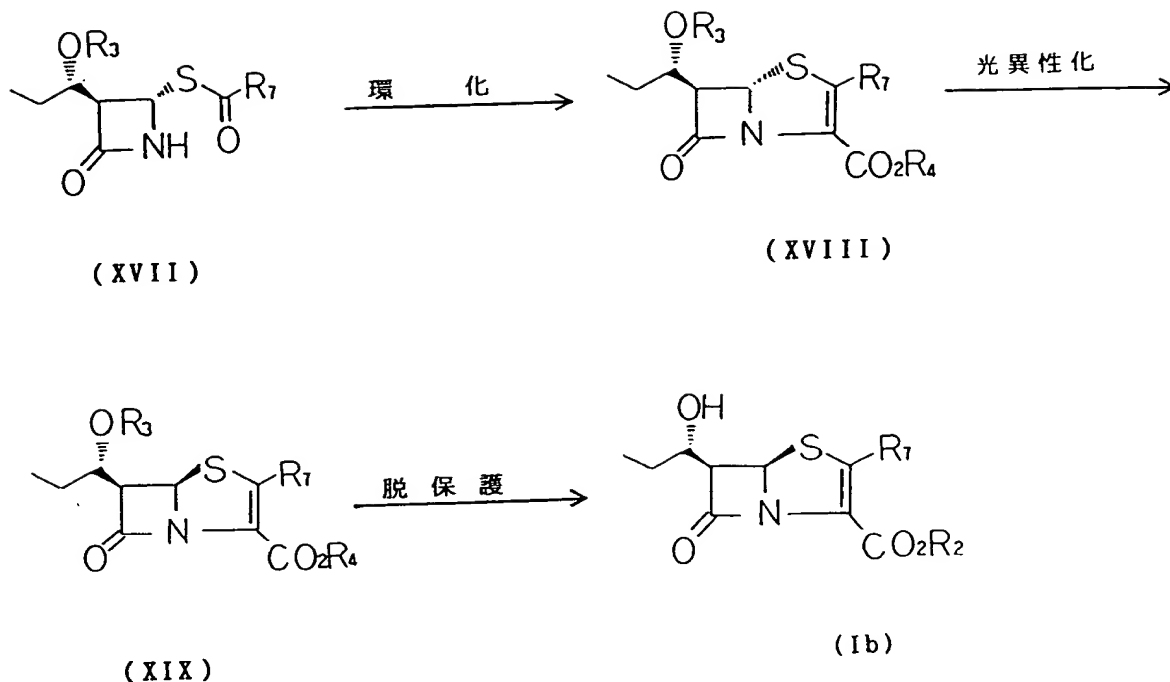
化合物 (XIV) の水酸基および／またはカルボキシ基の保護基を除去して得られる目的化合物 (Ib) は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方 法 4 :

一般式 (I) 中、 R_1 が前記置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基で表される化合物は、次の反応式に従っても製造することができる。



<45>



(式中、R₁は置換もしくは無置換のアルキル基または置換もしくは無置換のアリール基を示し、R₂、R₃、R₄およびR₇は前記した意味を有する)

上記R₁の置換もしくは無置換のアルキル基または置換もしくは無置換のアリール基の好ましい具体例は、R₁について前に説明したものと同一ものが挙げられる。

上記方法は、化合物(XV)を用いて化合物(Ib)を得る反応であるが、これらはすでに公知方法(特開昭61-207373号、特開平3-127773号及び特開平4-69387号公報参照)に準じて実施できるものである。

すなわち、1当量のビニルスルフィド(XV)に対し、1乃至1.5当量のクロロスルホニルイソシアナートをジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素、ヘキサン等の飽和炭化水素、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素を溶剤として-20℃乃至室温で反応せしめ、環化生成物を得た後、ビリジーン-チオフェノール、ビリジーン-チオ酢酸、あるいは、亜硫酸ナトリウムな

どの還元剤を作用させ化合物 (XVI) ^{<46>}を得る。

この化合物 (XVI) は、アセチジノン (XVII) へ変換した後、環化して化合物 (XVIII) へと導く。

すなわち、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類やトルエン等の芳香族炭化水素類などを溶剤とし、1当量の化合物 (XVI) に1当量乃至5当量の酸化銅 (I)、塩化銅 (I) などの1価銅塩や酸化銅 (II)、酢酸銅 (II) などの二価銅塩等の銅化合物の存在下、50℃乃至150℃で、1当量乃至5当量の酢酸を1時間乃至24時間反応させる。

次いで、アセトンなどケトン類、アセトニトリル、水あるいは、これらの混合溶剤中 pH 10～pH 7にて対応するチオカルボン酸 ($R_7C(O)SH$) を0℃乃至60℃にて30分間乃至12時間作用させることにより化合物 (XVII) を得る。

この化合物 (XVII) を、更に方法1の工程 (c) と同様に環化させ、化合物 (XVIII) を得る。

次にこの化合物 (XVIII) に光を照射し、 β -ラクタム環の立体配置の異性化を行なわしめる。すなわち、化合物 (XVIII) を酢酸エチル等のエステル類、アセトン等のケトン類、ジエチルエーテル等のエーテル類の溶剤に溶解し、これに水銀灯、太陽光などの光を30分間乃至12時間照射する。溶媒を留去後、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶等で精製し、化合物 (XIX) を得る。

得られた化合物 (XIX) は、前記した方法により水酸基および必要によりカルボキシル基の保護基の除去を行ない、本発明ベネム化合物 (Ib) を得る。

なお、化合物 (XIX) のカルボキシル基保護基 R_4 を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシル基保護基の除去などが含まれる。

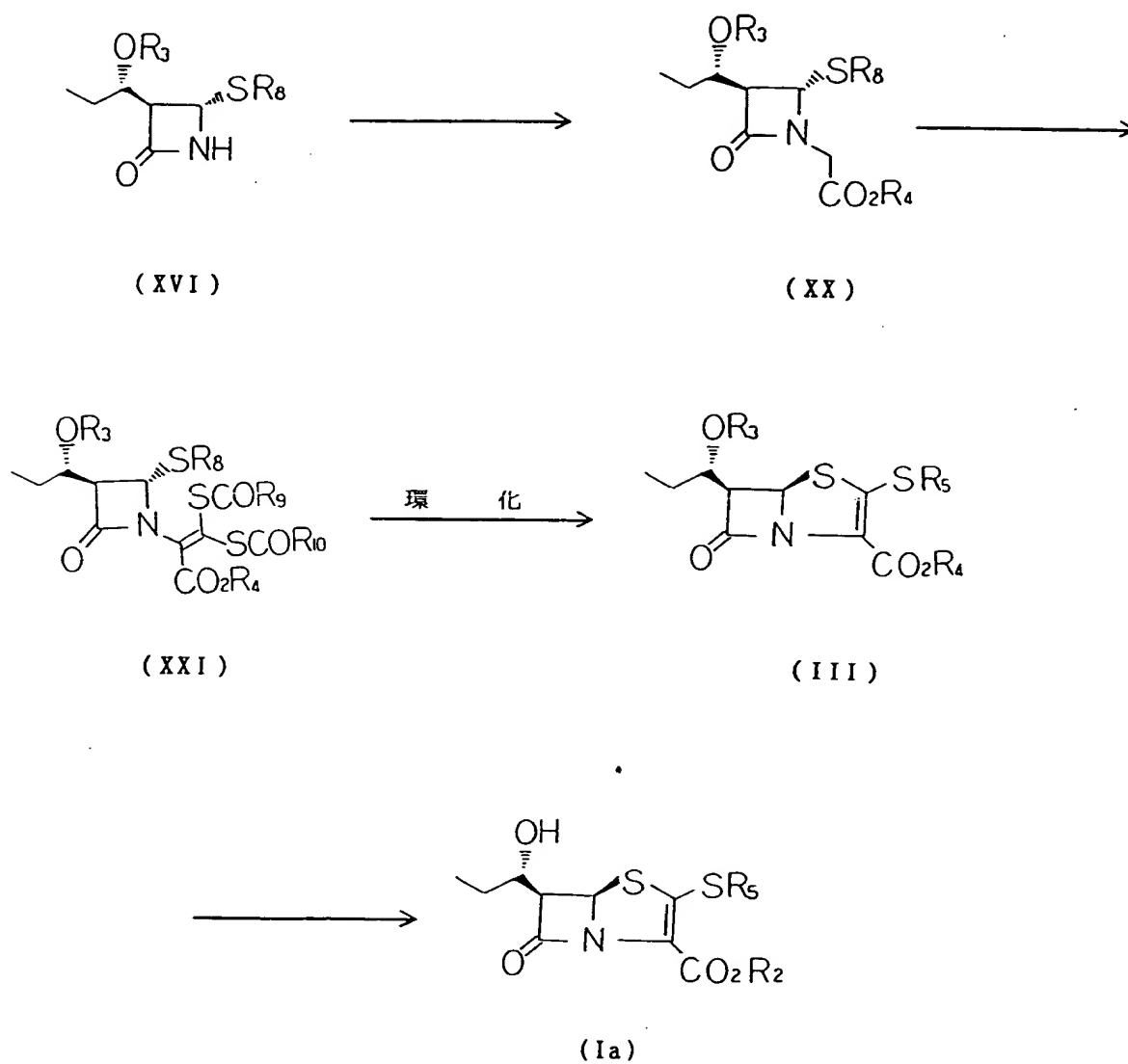
化合物 (XIX) のカルボキシル基の保護基を除去して得られる目的化合物 (Ib) は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することがで

<47>

きる。

方 法 5:

また、本発明化合物 (Ia) は、さらに次の反応式によっても合成することができる。



<48>

(式中、 R_9 および R_{10} は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基または置換もしくは無置換のアリールチオ基を示し、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は前記した意味を有する)

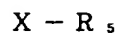
上記 R_9 および R_{10} の置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基または置換もしくは無置換のアリールチオ基の好ましい具体例は、 R_1 について前に説明したものと同一ものが挙げられる。

まず、上記方法4で得られた化合物(XVI)から化合物(XX)を得る。この反応は公知方法(特開平5-25181号参照)に従って行うことができる。すなわち、DMFなどのアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類、あるいはこれらの混合物中、室温~50℃にて α -ハロ酢酸エステルを、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、トリエチルアミン等の三級アミンを1~24時間作用させた後、水と混和しない有機溶媒にて希釈後、水、硫酸水素カリウム水溶液等の希酸にて洗浄後、溶媒を除去して得られる。必要であれば、再結晶、クロマトグラフィー等で精製することができる。

次いで、同様に公知方法(特公平1-34994号参照)に従って1当量の化合物(XX)に対して、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒中、1.5~2.5当量のリチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)、リチウムジイソプラミド(LDA)等の塩基を-78℃~-20℃にて作用させた後、二硫化炭素、引き続いて2.0~3.0当量の酸クロリドを作用させて化合物(XXI)を得る。ここで酸クロリドとしては、ホスゲン、アセチルクロリド等の脂肪族酸クロリド、ベンゾイルクロリド等の芳香族酸クロリドを用いることができる。

得られた化合物(XXI)に、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類等の溶媒中、塩素ガス、臭素ガスあるいは塩化スルフリル等を作用させ、アゼチジノン4位のハロゲン化を行う。次いで、

得られた化合物に一級ないし二級アミン^{<49>}、すなわちベンジルアミン等のアラルキルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン等の脂肪族アミン、モルホリン等の含窒素複素環を作用させ、引き続き塩基の存在下、式



(式中、 R_5 は前記した意味を有し、 X はハロゲン原子、アルカンスルホニルオキシ基、トリハロゲノメタンスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を示す)

で表わされる化合物、例えばヨウ化メチル、臭化ベンジルなどのハロゲン化アルキルを作用させることにより化合物(III)を得ることができる。

次いで、前記した手法により、その水酸基保護基および必要によってカルボキシル保護基を除去することによって、目的の化合物(Ia)を得ることができる。

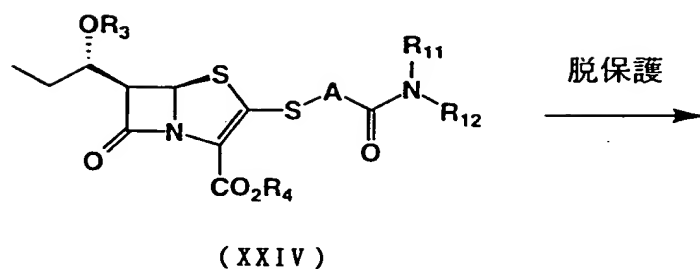
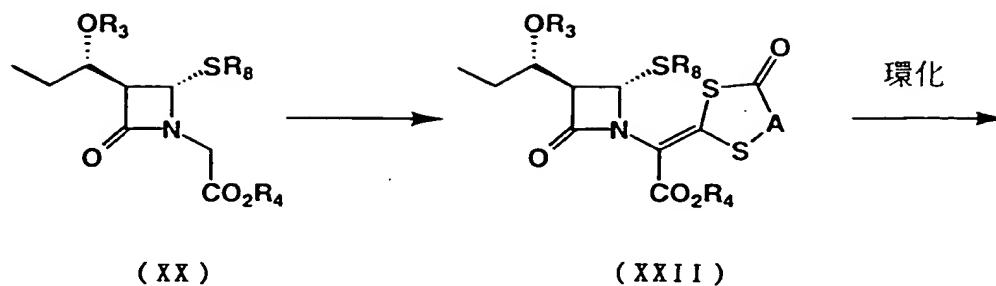
なお、化合物(III)のカルボキシル基保護基 R_4 を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシル基保護基の除去などが含まれる。

化合物(III)のカルボキシル基の保護基を除去して得られる目的化合物(Ia)は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方 法 6:

また、本発明の化合物(Ic)は、方法5で得た化合物(XX)から次の方法によって得ることができる。

<50>

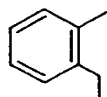


(式中、 R_{11} および R_{12} は、同じかまたは異なって、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または水素原子を示すか、

R_{11} および R_{12} とが一緒になって置換もしくは無置換の含窒素複素環基を示し、 A は置換もしくは無置換の、直鎖または分岐鎖のアルキレン基を示し、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_8 は前記した意味を有する)

上記 R_{11} および R_{12} において、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基および置換もしくは無置換のアリール基の好ましい具体例としては、 R_1 について前に説明したも

のと同じものが挙げられる。また、^{<51>}R₁₁と、R₁₂とで形成する含窒素複素環基の好ましい具体例も、R₁について前に説明した複素環のうち、窒素原子を含むものと同じものが挙げられる。更に、Aのアルキレン基の好ましい具体例としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、エチリデン基、プロピレン基、プロピリデン基、次の式、



で示される基などが挙げられる。

上記の基のうち、Aのアルキレン基の置換様式としては、アリール基のアルキレン基中の2つの炭素原子に対する縮合も含み、好ましい置換基としては、R₁について前に説明したアルキル基の置換基と同じものが挙げられ、縮合したアリール基についても、前に説明したアリール基の置換基と同じものが挙げられる。

上記の方法6は、公知方法（例えば、特公平1-34994号）により得られた化合物（XX）に、二硫化炭素および酸ハライドを作用させて化合物（XXII）とした後、ハロゲンおよびアミン類を作用させて閉環し、得られた化合物（XXIV）から水酸基および必要によりカルボキシ基の保護基を除去して化合物（Ic）とする方法である。

化合物（XX）から化合物（XXII）を得るには、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒中、-78～-20℃の温度で1当量の化合物（XX）に対して、1.5～2.5当量のLHMDS、LDAなどの塩基を作用させた後、約2当量の二硫化炭素、引き続いて1～2当量、好ましくは約1.5当量の一般式（XXIII）

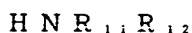


(式中、 Z_1 はハロゲン原子を示し、 Z_2 ^{<52>}はハロゲン原子または低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し、Aは前記した意味を有する)

で表わされる酸ハライドの反応性誘導体を作用させればよい。

なお、一般式 (XXIII) で表わされる酸ハライドの反応性誘導体としては、例えば、ブromoアセチルブロミド、ブromoアセチルクロリド、2-ブromoプロピオニルブロミド、2-ブromoプロピオニルクロリド、3-ブromoプロピオニルクロリド、2-ブromoブチリルブロミド、3-ブromoブチリルクロリド、4-ブromoブチリルクロリド、o-クロロメチルベンゾイルクロリドなどが例示される。

また化合物 (XXII) から化合物 (XXIV) を得るには、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類などの溶媒中、1当量の化合物 (XXII) に1~3当量、好ましくは1.5当量の塩素ガス、塩化スルフルルまたは臭素ガスなどを作用させてアゼチジノン4位の塩素化または臭素化を行ない、得られた化合物に同溶媒中、-40℃~室温にて1当量の化合物 (XXII) に対して1~5当量、好ましくは3当量の式



で表わされる一級ないし二級アミン、および1当量の化合物 (XXII) に対して1~5当量、好ましくは3当量のトリエチルアミンなどの三級アミンを作用させれば良い。

上記の一級ないし二級アミンとしては、ベンジルアミンなどのアラルキルアミン、メチルアミン、ジメチルアミンなどの脂肪族アミン、モルホリンなどの含窒素複素環を含む二級アミンが例示される。

得られた化合物 (XXIV) は、必要により、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。化合物 (XXIV) からの水酸基およびカルボキシ基の保護基の除去は前記した方法により行われ、目的の化合物 (Ic) を得ることができる。

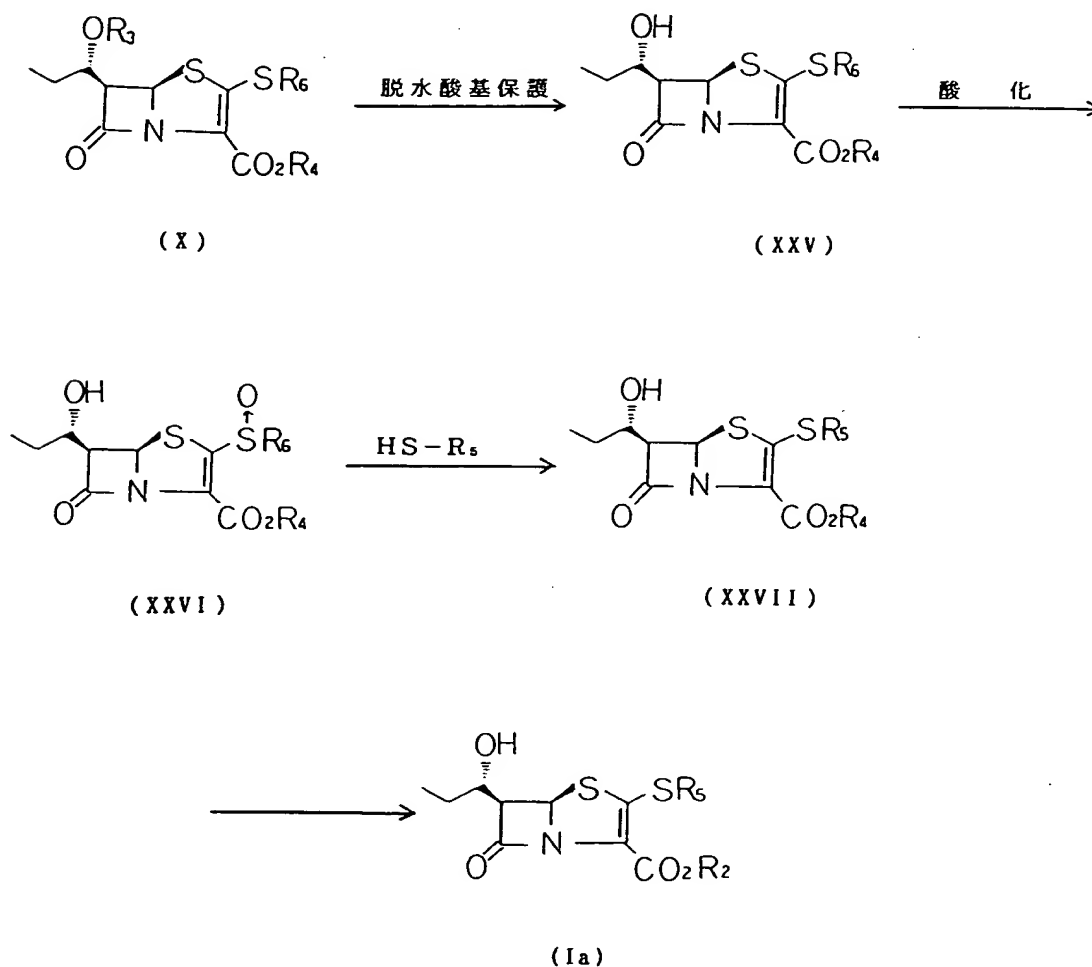
なお、化合物 (XXIV) のカルボキシ基保護基 R_4 を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二

重結合および三重結合の還元、アミノ基^{<53>}の脱保護反応、カルボキシ基保護基の除去などが含まれる。

化合物 (XXIV) の水酸基および／またはカルボキシ基の保護基を除去して得られる目的化合物 (Ic) は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方法 7:

一般式 (I) 中、本発明化合物 (Ia) は、さらにまた、次の反応式によっても合成することができる。



<54>

(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は前記した意味を有する)

本方法においては、まず、前記と同様の方法によって化合物(X)の6位プロピル基上の水酸基保護基(R_3)を除去して化合物(XXV)とし、必要ならばクロマトグラフィー等にて精製する。

次いで、方法2(a)工程の化合物(X)から(XI)を得る反応と同様の方法によって化合物(XXV)を化合物(XXVI)とし、必要ならばクロマトグラフィー等にて精製し、方法2(b)工程の化合物(XI)から化合物(III)を得る方法と同様の方法によって、化合物(XXVI)にチオール化合物(R_5-SH)を反応せしめ、反応終了後、方法2(b)工程と同様の方法によって後処理を行い、化合物(XXVII)を得る。次いで必要によりクロマトグラフィー等による精製や、前記した方法によってカルボキシシル基保護基の除去を行なうことによって、目的の化合物(Ia)を得ることができる。

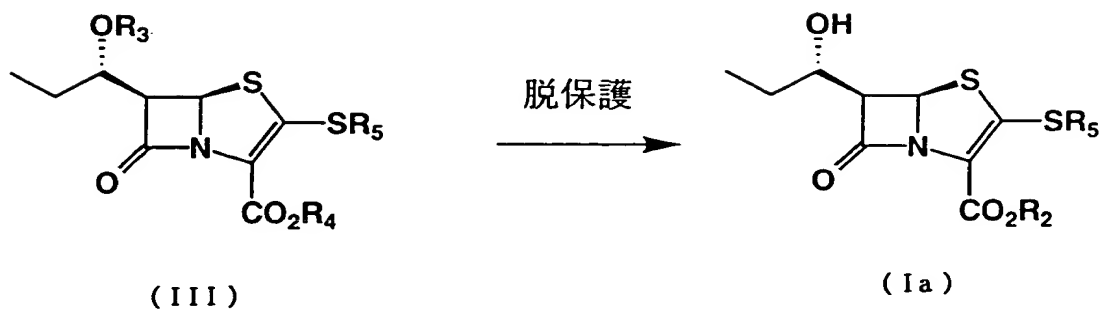
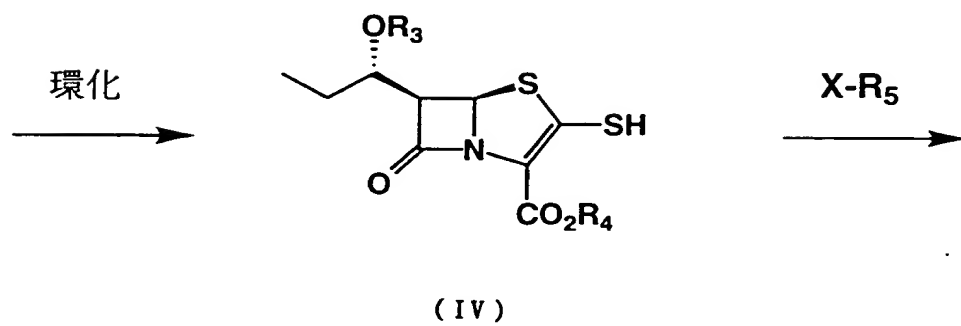
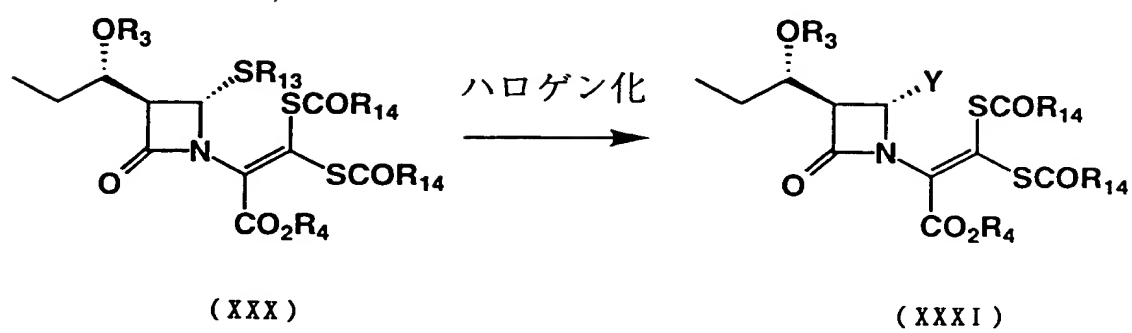
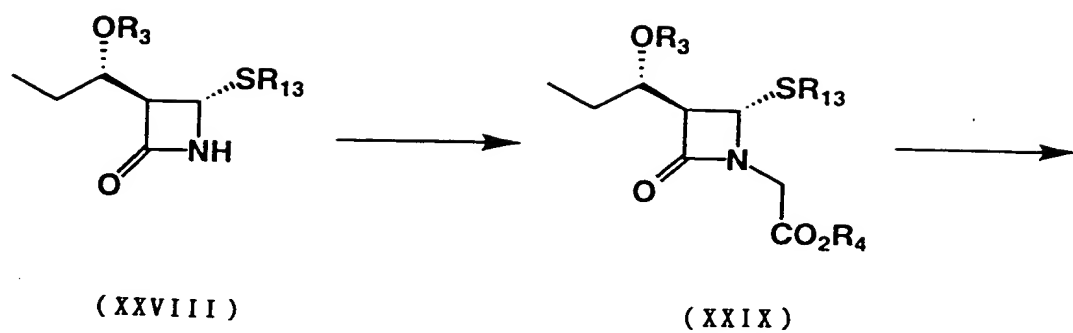
なお、化合物(XXVII)のカルボキシシル基保護基 R_4 を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシシル基保護基の除去などが含まれる。

化合物(XXVII)の水酸基および／またはカルボキシシル基の保護基を除去して得られる目的化合物(Ia)は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方 法 8:

一般式(I)中、本発明化合物(Ia)は、さらにまた、次の反応式によっても合成することができる。

<55>



<56>

(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は前記した意味を有し、 R_{13} は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基を示し、 R_{14} は、独立してもしくは一緒になって置換もしくは無置換のアルキル基または置換もしくは無置換のアリール基を示す。また、 X はハロゲン原子、アルカンスルホニルオキシ基、トリハロゲノメタンスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を示し、 Y は塩素原子または臭素原子を示す)

上記のうち、 R_{13} の置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基の好ましい具体例は、 R_1 について前で説明したものと同一ものが挙げられる。 R_{14} の置換もしくは無置換のアルキル基または置換もしくは無置換のアリール基の好ましい具体例も、また、 R_1 について前で説明したものと同一ものが挙げられる。更に、 X におけるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが、アルカンスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などが、トリハロゲノメタンスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが、アリールスルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基などがそれぞれ例示される。

本方法を実施するには、まず、アゼチジノン化合物 (XXVIII) から化合物 (XXIX) を得る。この反応は公知方法 (例えば、特開平5-25181号) にしたが行なうことができる。すなわち、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、あるいはこれらの混合物中、室温～70℃にて、1当量のアゼチジノン化合物 (XXVIII) に対して1～2当量、好ましくは約1.2当量の一般式 (XXXII)

<57>



(式中、 R_4 はカルボキシル基の保護基を示し、 X は前記した意味を有する)
で表わされる α -置換酢酸エステルを炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩、トリエチルアミンなどの三級アミンと1～24時間作用させた後、水と混和しない有機溶媒にて希釈し、更に飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することにより目的の化合物(XXIX)を得ることができる。

必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。

なお、アゼチジノン化合物(XXVIII)は、公知化合物であり、公知方法(例えば、特開昭61-207373号)にしたがって得ることができる。

得られた化合物(XXIX)は、次いで、二硫化炭素および酸ハライドを反応させ、化合物(XXX)へ導かれる。この反応も公知方法(例えば、特公平1-34994号)にしたがい、1当量の化合物(XXIX)に対して、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒中、1.5～2.5当量のリチウムヘキサメチルジシラミド(LHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)などの塩基を -78°C ～ -20°C にて作用させた後、約2当量の二硫化炭素、引き続いて2～4当量の酸ハライドを作用させれば良い。

ここで使用される、酸ハライドとしては、ホスゲン、ヒバロイルクロリド、アセチルクロリドなどの脂肪族酸ハライド、ベンゾイルクロリドなどの芳香族酸ハライド、フタロイルクロリドなどの芳香族酸ジハライドを用いることができる。化合物(XXX)は単離することなく、引き続き次の反応に供することができる。

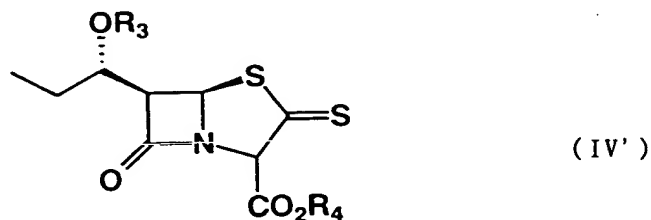
得られた化合物(XXX)は、更にその4位を塩素化または臭素化して化合物(XXXI)とすることができる。得られた化合物(XXXI)は、そのまままたは単離した後に、1当量の当該化合物(XXXI)に対して2～5当量の一级ないし二级アミンおよび1～5当量のトリエチルアミンなどの三級アミンを作用させて環化する

<58>

ことにより化合物 (IV) が得られる。

この反応において、塩素化または臭素化は、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類などの溶媒中、1当量の化合物 (XXX) に対して1～3当量、好ましくは1.5当量の塩素ガス、塩化スルフルルまたは臭素ガスなどを作用させることにより行われる。また、環化に用いられる一級ないし二級アミンとしては、ベンジルアミンなどのアラルキルアミン、メチルアミンなどの脂肪族アミン、モルホリンなどの含窒素複素環を含む二級アミンなどが利用できる。

かくして得られた化合物 (IV) は、単離することなく、引き続き次の反応に供することができるが、単離した場合は、その互変異性体であり、下式で示されるチオキソ体 (IV') との混合物として存在する。また、化合物 (IV) はトリエチルアミンなどの三級アミンの存在下、または、テトラブチルアンモニウム陽イオンなどのテトラアルキルアンモニウム陽イオンの存在下ではそれらの塩として単離される。



化合物 (IV) から化合物 (Ia) を得るには、上で得られた化合物 (IV) に、引き続きまたは単離した後に、一般式 (XXXIII)



(式中、 R_s および X は前記した意味を有する)

で表される化合物を反応させて化合物 (III) とした後、次いで、必要な脱保護基反応を行えば良い。

化合物(IV)と化合物(XXXIII)^{<59>}の反応は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、1当量の化合物(IV)に対して1～5当量の化合物(XXXIII)を作用させることにより行われる。なお、一般式(XXXIII)で表される化合物としては、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、2-フルオロエチルブロミド、ヨウ化n-プロピル、ヨウ化イソプロピル、塩化イソブチル、臭化ネオペンチルなどのハロゲン化アルキル；臭化ベンジル、2-ブロモエチルベンゼン、3-ブロモプロピルベンゼン、p-ジヒドロキシメチル臭化ベンジル、1-ベンジル-2-クロロメチルイミダゾール、臭化フェナシル、2-ブロモアセチルピリジンなどのハロゲン化アラルキル；ベンジルメシレートなどのアラルキルメシレート；ベンジルトシレートなどのアラルキルトシレート；トリフルオロメタンスルホンオキシメチルベンゼンなどのアルキルトリフレートなどが利用できる。

また、化合物(III)から目的化合物(Ia)を得るための水酸基保護基R₃の除去およびカルボキシ基保護基R₄の除去は前記した方法により行うことができる。

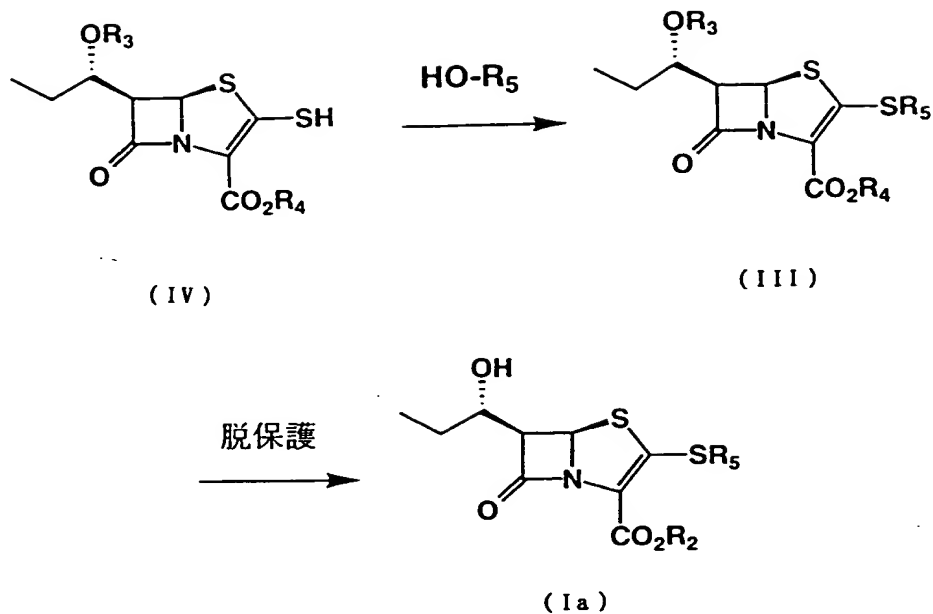
なお、化合物(III)のカルボキシ基保護基R₄を除去する手段を用いて、同時に、2位置換基の変換を行なうことができる。行なうことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシ基保護基の除去などが含まれる。

化合物(III)の水酸基および／またはカルボキシ基の保護基を除去して得られる目的化合物(Ia)は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方 法 9:

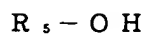
一般式(I)中、本発明化合物(Ia)は、さらにまた、次の反応式によっても合成することができる。

<60>



(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は前記した意味を有する)

すなわち、公知方法（例えば、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 713）に従い、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルエステルなどのアゾジカルボン酸ジアルキルエステルの存在下、化合物（IV）に対して一般式（XXXIV）



(式中、 R_5 は前記した意味を有する)

で表わされるアルコール系化合物を反応させて化合物（III）とし、更に得られた化合物（III）より、前記した方法に従って保護基を脱離させることによって、化合物（Ia）を得ることができる。

上記反応においては、1当量の化合物（IV）に対して、1～2当量、好ましくは約1.5当量のトリフェニルホスフィン、1～2当量、好ましくは約1.5当量のアルコール系化合物（XXXIV）および1～2当量、好ましくは約1.5当量のアゾジカルボン酸ジアルキルエステルとが利用される。

また、反応条件は、^{<61>} -20℃ないし室温が好適であり、使用する溶媒はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類などが好適である。更に、反応終了後、水と混和しない有機溶媒にて希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、溶媒を留去することにより目的の化合物(III)が得られる。

なお、一般式(XXXIV)で表わされるアルコール系化合物としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、2-フルオロエタノール、2-フェノキシエタノール、3-フェノキシプロパノール、1-ヒドロキシエチルピロリジン、1-ヒドロキシエチルピペリジン、4-ヒドロキシエチル-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペラジン、1-ヒドロキシエチルピロール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、1-ヒドロキシインダン、2-ヒドロキシインダン、6,7-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-5*H*-シクロペンタ[*b*]ピリジン、6,7-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5*H*-シクロペンタ[*b*]ピリジン、6,7-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-5*H*-シクロペンタ[*b*]ピリジン、アリルアルコール、ベンジルアルコール、2-シアノフェニルメタノール、3-シアノフェニルメタノール、4-シアノフェニルメタノール、2-クロロフェニルメタノール、3-クロロフェニルメタノール、4-クロロフェニルメタノール、2,3-ジクロロフェニルメタノール、3,4-ジクロロフェニルメタノール、ジフェニルメタノール、2-ヒドロキシメチルピリジン、3-ヒドロキシメチルピリジン、4-ヒドロキシメチルピリジン、2-ヒドロキシメチルピリミジン、2-ヒドロキシメチルイミダゾール、2-ヒドロキシメチルチアゾール、フェネチルアルコール、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリミジン、2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール、2-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール、3-フェニルプロパノール、2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン、3-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン、2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリミジン、2-(3-ヒドロキシプロピル)

イミダゾール、2-^{<62>}(3-ヒドロキシプロピル)チアゾール、1-ヒドロキシメチルナフタレン、2-ヒドロキシメチルナフタレン、1-(2-ヒドロキシエチル)ナフタレン、2-(2-ヒドロキシエチル)ナフタレン、

2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-フェニルエタノール、2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロパノール、

3-ヒドロキシ-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン、1-アリルオキシカルボニル-3-ヒドロキシアゼチジン、1-ベンジル-3-ヒドロキシアゼチジン、3-ヒドロキシ-1-フェニルアゼチジン、3-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アゼチジン、

3-ヒドロキシ-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン、1-アリルオキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン、1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン、3-ヒドロキシ-1-フェネチルピロリジン、1-シクロプロピル-3-ヒドロキシピロリジン、1-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジン、1-シクロペンチル-3-ヒドロキシピロリジン、3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(2-ピリジル)ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(2-ピリミジル)ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(イミダゾール-2-イル)ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(チアゾール-2-イル)ピロリジン、1-[4-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノフェニル]-3-ヒドロキシピロリジン、1-(2-フルオロエチル)-3-ヒドロキシピロリジン、3-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-[2-(2-p-ニトロベンジルオキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-[2-(3-p-ニトロベンジルオキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、3-ヒドロキシ-1-[2-(4-p-ニトロベンジルオキシ)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、1-[2-(p-フルオロ)フェニル-2-オキソエチル]-3-ヒドロキシピロリジン、3-ヒドロキシ-1-[2-(p-メチル)フェニル-2-オキソエチル]ピロリジン、3

^{<63>}
 ーヒドロキシー１－〔２－（ｐ－メトキシ）フェニル－２－オキソエチル〕ピロリジン、３－ヒドロキシー１－（１－メチル－２－オキソ－２－フェニルエチル）ピロリジン、３－ヒドロキシー１－（３－オキソ－３－フェニルプロピル）ピロリジン、３－ヒドロキシー１－（２－オキソ－３－フェニルプロピル）ピロリジン、３－ヒドロキシー１－（１－インダノン－２－イル）ピロリジン、３－ヒドロキシー１－（１－インダノン－３－イル）ピロリジン、３－ヒドロキシー１－〔（２－ピリジル）メチル〕ピロリジン、３－ヒドロキシー１－〔（３－ピリジル）メチル〕ピロリジン、３－ヒドロキシー１－〔（４－ピリジル）メチル〕ピロリジン、

２－ヒドロキシメチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）ピペリジン、３－ヒドロキシー１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）ピペリジン、４－ヒドロキシー１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）ピペリジン、１－アリルオキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン、１－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン、４－ヒドロキシー１－フェニルピペリジン、

４－ヒドロキシー（１，２－ジｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）ピラゾリジンなどが例示される。

なお、化合物（III）のカルボキシル基保護基R₄を除去する手段を用いて、同時に、２位置換基の変換を行なうことができる。行なうことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシル基保護基の除去などが含まれる。

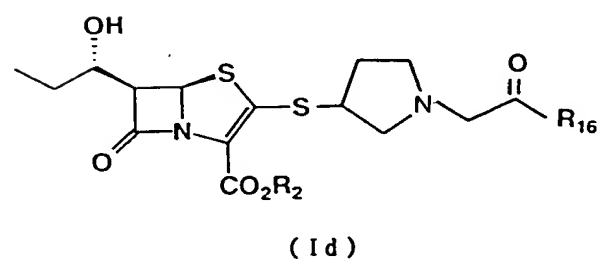
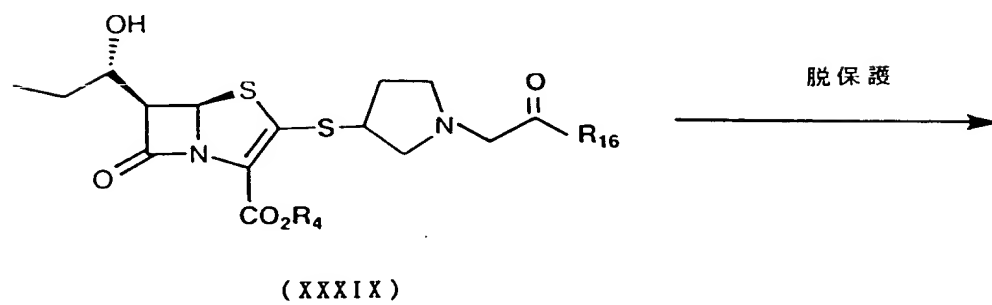
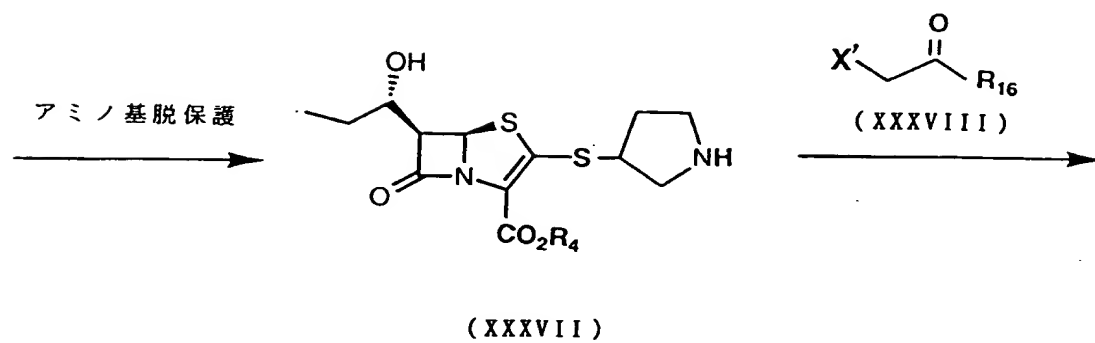
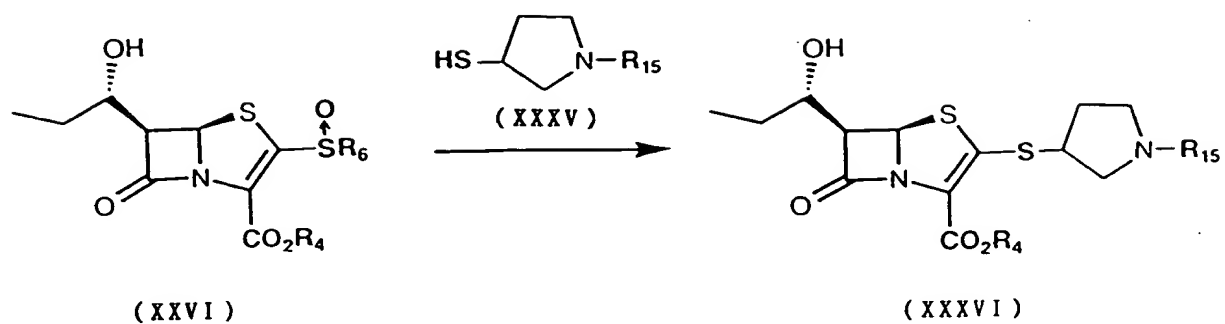
化合物（III）の水酸基および／またはカルボキシル基の保護基を除去して得られる目的化合物（Ia）は、必要であれば、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、再結晶などで分離することができる。

方 法 １０：

一般式（I）中、R₁がN－置換ピロリジニル基で表される本発明化合物（化合物（Id））は、次の反応式にしたがい、方法７で得た化合物（XXVI）から、次

<64>

の方法によって得ることができる。



<65>

(式中、 R_{1s} は R_1 について前記したアミノ基の置換基と同じ意味を有し、 R_{1o} は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基を示し、 X' はハロゲン原子を示し、 R_2 、 R_4 および R_6 は前記した意味を有する)

R_{1o} の置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基の好ましい例は、 R_1 について前で説明したものと同一ものが挙げられる。

本方法においてはまず、方法7で得た化合物(XXVI)の1当量に対して、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミドなどのアミド類中、1.0乃至3.5当量のアミノ基が保護されたピロリジニル-3-チオール(XXXV)および1.0乃至3.5当量のトリエチルアミン等の三級アミンを -40°C 乃至 30°C 、好ましくは -20°C にて0.2時間乃至4時間反応させる。反応後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、希酸、水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することにより目的の化合物(XXXVI)を得る。必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

得られた化合物(XXXVI)に対して、アミノ基の保護基を選択的に除去し、化合物(XXXVII)を得る。用いる保護基は、 R_4 に対して反応せずアミノ基の保護基のみが反応しアミンを与えるものであればなんでもよいが、 R_4 が例えばp-ニトロベンジル基であれば、アリルオキシカルボニル基、あるいは4-ペンテノイル基等を挙げることができる。アリルオキシカルボニル基は、テトラキストリフィニルホスフィンパラジウム(0)あるいは酢酸パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、ジメドン、蟻酸などを作用させることにより脱保護することができ、また4-ペンテノイル基を用いた場合には、ヨウ素を作用させることによって脱保護することができる。必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製す

<66>

ることができる。

1 当量の化合物 (XXXVII) に対して、 α -ハロケトン (XXXVIII) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素類、ジクロロメタン等ハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミドなどのアミド類中、1.0 乃至 3.5 当量のトリエチルアミン等の三級アミンの存在下 -40°C 乃至 30°C 、好ましくは室温にて 0.2 時間乃至 4 時間反応させ化合物 (XXXIX) を得る。必要ならば、クロマトグラフィ等にて精製することができる。

得られた化合物は、前記した方法により必要によってカルボキシ基保護基を除去することにより化合物 (Id) に導くことができる。

なお、化合物 (XXXIX) のカルボキシ基保護基 R_4 を除去する手段を用いて、同時に、2 位置換基の変換を行うことができる。行うことができる変換には、二重結合および三重結合の還元、アミノ基の脱保護反応、カルボキシ基保護基の除去などが含まれる。

化合物 (XXXIX) の水酸基および／またはカルボキシ基の保護基を除去して得られる目的化合物 (Id) は、必要であれば、液体クロマトグラフィなどのクロマトグラフィ、再結晶などで精製することができる。また、異性体の混合物は、必要であれば、カラムクロマトグラフィなどのクロマトグラフィ、再結晶などで分離することができる。

斯くして得られる、本発明化合物 (I) は、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができ、また必要に応じて薬理学上許容される塩の形態で取得することが出来る。そのような塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属との塩、リジンなどの塩基性アミノ酸との塩あるいはアンモニウム塩等の有機アミンとの塩を挙げることができるが、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩が好適である。

次に、本発明化合物 (I) について、その一般的な抗菌活性およびスタフィロ

コッカス・アウレウスの種々のメチシリン耐性菌（メチシリン耐性黄色ぶどう球菌；MRSA）^{<67>}についての抗菌活性（MIC）を調べた結果を示す。

このうち、一般的抗菌活性は、標準的な試験管内の希釈試験により行った。

なお、試験菌としては、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）209P JC-1、エッシャーヒヤ・コリ（*Escherichia coli*）NIH J JC-2、MRSAを用いた。この結果を表1～表4に示す。

<68>
表 1

試験化合物 (MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)	試験菌株 (10^5 cfu/ml)			
	M R S A 3 1 高度耐性 (IPM耐性)	M R S A 3 3 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例 1 6	6.2 5	6.2 5	0.3 9	0.7 8
実施例 1 7	3.1 3	3.1 3	0.1 0	0.3 9
実施例 1 8	3.1 3	3.1 3	≤ 0.025	0.3 9
実施例 4 4	3.1 3	3.1 3	0.1	3.1 3
実施例 4 9 ^{*1}	6.2 5	6.2 5	0.1	0.2
実施例 1 0 3	3.1 3	3.1 3	0.1	0.3 9
実施例 1 0 5	1.5 6	1.5 6	0.1	> 12.5
実施例 1 0 6	6.2 5	6.2 5	0.0 5	3.1 3
実施例 1 0 7	6.2 5	6.2 5	0.1	1.5 6
実施例 1 0 8	6.2 5	6.2 5	0.0 5	1.5 6
実施例 1 1 1	3.1 3	3.1 3	0.1	0.2
実施例 1 1 2	6.2 5	6.2 5	0.1	0.7 8
実施例 1 1 3	6.2 5	6.2 5	0.1	0.3 9
実施例 1 1 4	6.2 5	6.2 5	0.2	0.2
実施例 1 1 6	3.1 3	3.1 3	0.0 5	0.2
実施例 1 1 7	6.2 5	6.2 5	0.1	1.5 6

*1 (5R,6R)-2-((S)-ピロリジン-3-イル)チオ-6-
(S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸

<69>
表 2

試験化合物 (MIC ; $\mu\text{g}/\text{ml}$)	試験菌株 ($10^5 \text{ cfu}/\text{ml}$)			
	M R S A 3 1 高度耐性 (IPM耐性)	M R S A 3 3 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例 1 2 0 * ²	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 1	0 . 2
実施例 1 2 0 * ³	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 1	0 . 2
実施例 1 2 3	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	3 . 1 3
実施例 1 2 5 * ⁴	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	1 2 . 5
実施例 1 2 9	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	6 . 2 5
実施例 1 3 1	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 8
実施例 1 3 2	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	1 . 5 6
実施例 1 3 4	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 3 9	1 2 . 5
実施例 1 4 0	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 3

*2 (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - インダノン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオーベネム - 3 - カルボン酸の異性体 A

*3 (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - インダノン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオーベネム - 3 - カルボン酸の異性体 B

*4 (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) チオーベネム - 3 - カルボン酸の異性体 A

<70>
表 3

試験化合物 (MIC ; $\mu\text{g} / \text{ml}$)	試験菌株 ($10^5 \text{ cfu} / \text{ml}$)			
	M R S A 3 1 高度耐性 (IPM耐性)	M R S A 3 3 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例 1 4 2	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 8
実施例 1 4 3	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 3 9	3 . 1 3
実施例 1 4 7	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 2	6 . 2 5
実施例 1 5 1	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	2 5
実施例 1 5 2	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 0 5	5 0
実施例 2 3 6	1 . 5 6	1 . 5 6	0 . 1	5 0
実施例 2 3 9	0 . 7 8	1 . 5 6	0 . 1	1 2 . 5
実施例 2 0 3	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 0 5	0 . 7 8
実施例 2 0 4	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 1	6 . 2 5
実施例 2 0 5	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 1	3 . 1 3
実施例 2 5 4	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 8
実施例 2 5 5	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 1	0 . 7 8
実施例 2 3 1	1 . 5 6	1 . 5 6	0 . 1	3 . 1 3
実施例 2 3 2	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 0 5	1 2 . 5
実施例 2 5 0	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	1 . 5 6
実施例 2 0 7	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 3 9
実施例 2 2 4	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 2	3 . 1 3

<71>
表 4

試験化合物 (MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)	試験菌株 ($10^5 \text{ cfu}/\text{ml}$)			
	M R S A 3 1 高度耐性 (IPM耐性)	M R S A 3 3 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例 2 2 5	1 . 5 6	1 . 5 6	0 . 0 5	1 2 . 5
実施例 2 5 7	3 . 1 3	1 . 5 6	0 . 0 5	1 2 . 5
実施例 2 0 9	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 3 9	2 5
実施例 2 1 8	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	2 5
実施例 2 4 3	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	1 . 5 6
実施例 2 3 0	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	0 . 7 8
実施例 2 1 0	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	1 2 . 5
実施例 2 1 5	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	3 . 1 3
実施例 2 2 6	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 2	0 . 3 9
実施例 2 1 4	6 . 2 5	3 . 1 3	0 . 1	6 . 2 5
実施例 2 2 7	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 8
実施例 2 2 8	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 0 5	1 2 . 5
実施例 2 5 3	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 8
実施例 2 3 5	6 . 2 5	6 . 2 5	0 . 1	0 . 7 8
実施例 2 2 9	3 . 1 3	3 . 1 3	0 . 1	1 2 . 5

この結果から明らかなように、本発明のペネム化合物 (I) は、^{<72>}0.025 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の試験量で幅広い抗菌活性を有すると共に、MRSA に対する特異的な抗菌活性を有するものであることが見出された。

本発明ペネム化合物 (I) の投与量は投与目的、投与対象者の年齢、体重、状態等多くの要因に依存しているが、代表的な一日あたりの投与量は、経口投与の場合、標準の大人に対して 50 mg ~ 5 g であり、好ましくは分割投与で 100 mg ~ 4 g である。一般的に、その投与は適量の活性成分と適当な生理学的に許容される担体または希釈剤とを含む投与単位で投与されるであろう。

経口投与のためには錠剤またはカプセル剤を用いることができ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えば乳糖、グルコース、シュクロース、マンニトール、ソルビトール及びセルロースと滑剤、例えばタルク、ステアリン酸もしくはその塩を含み、錠剤はさらに、結合剤、例えば珪酸マグネシウム、澱粉などを含有してもよい。

非経口投与、すなわち、静脈内投与、動脈内投与、筋肉投与、皮下投与に適するには等張水性溶液又は懸濁液が適当である。

更に、本発明のペネム化合物 (I) は人間用のみならず、動物用抗菌剤としても用いられる。

本発明化合物 (I) は、その立体構造および 6 位置換基から見て、従来知られているペネム化合物のいずれとも相違する新規な化合物である。そして、前記試験例から明らかなように、化合物 (I) は強い抗菌活性、特に MRSA に対して強い抗菌活性を示すものであり、汎用の抗菌剤の他、一般の抗菌剤に効果が認められない MRSA 用抗菌剤としても有用なものである。

産業上の利用可能性

本発明ペネム化合物 (I) は、上記のように一般の病原菌および MRSA に対する優れた抗菌活性を有する化合物であり、しかも、一般的なペネム誘導体と同じように生体内の毒性は高くないので、抗菌剤として経口投与、非経口投与及び

外用投与で広く利用することができる。^{<73>}

特に、従来有効な抗菌物質が存在しなかったM R S Aに対しても優れた作用を有するために、抗M R S A用抗菌剤として極めて価値の高いものである。

<74>

実施例

次に製造例および実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例等になんら制約されるものではない。

製造例 1

(R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルピロリジンの合成：

(R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン (1.01 g, 9.98 mmol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、氷冷アルゴン気流下臭化ベンジル (1.2 ml, 10.1 mmol) 及びトリエチルアミン (1.4 ml, 10.0 mmol) を加えた後、反応混合物を室温とした。

70分後、反応混合物を塩化メチレン (100 ml) に注下し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml, 2回) 及び飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1, V/V) より、標記化合物の無色油状物 (1.36 g, 収率 71%) を得た。

製造例 2

(S) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルピロリジンの合成：

製造例 1 において、(R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジンに代えて (S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン (1009 mg, 9.97 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色油状物 (1.32 g, 収率 69%) を得た。

製造例 3

1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルピペリジンの合成：

製造例 1 において、(R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジンに代えて 2 - ヒドロキシメチルピペリジン (1.02 g, 8.89 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色油状物 (1.23 g, 収率 67%) を得た。

<75>

製造例 4

1-ベンジル-3-ヒドロキシピペリジンの合成：

製造例1において、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンに代えて3-ヒドロキシピペリジン(1.03 g, 10.2 mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(0.95 g, 収率41%)を得た。

製造例 5

1-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの合成：

製造例1において、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンに代えて1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1.30 g, 10.0 mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の白色針状結晶(1.54 g, 収率70%)を得た。

製造例 6

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ピリミジル)ピペラジンの合成：

1-(2-ピリミジル)ピペラジン(2.36 g, 10.0 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、氷冷アルゴン気流下2-ブロモエタノール(0.71 ml, 10.0 mmol)及びトリエチルアミン(4.2 ml, 30.1 mmol)を加えた後、反応混合物を室温とした。

55時間後、反応混合物を塩化メチレン(100 ml)に注下し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル(50 g)を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-メタノール(5:1, V/V)より、標記化合物の無色針状物(1.06 g, 収率51%)を得た。

製造例 7

1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジンの合成：

1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(2.00 g, 17.4 mmol)の

蒸留テトラヒドロフラン (35 ml) ^{<76>}溶液に氷冷アルゴン気流下トリフェニルホスフィン (9.12 g, 34.8 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (5.5 ml, 34.9 mmol) を加えた。

1 時間後、反応混合物にチオ安息香酸 (4.1 ml, 34.8 mmol) を加えた。2 時間後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、シリカゲル (100 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (5 : 1, V/V) より、標記化合物の淡黄色油状物 (2.61 g, 収率 64%) を得た。

製造例 8

1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロールの合成：

製造例 7 において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロール (983 mg, 8.8 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡褐色油状物 (1.69 g, 収率 83%) を得た。

製造例 9

1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジン-2-オンの合成：

製造例 7 において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン (2.00 g, 15.5 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (3.54 g, 収率 92%) を得た。

製造例 10

(R)-1-ベンジル-2-ベンゾイルチオメチルピロリジンの合成：

製造例 7 において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて (R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピロリジン (1.36 g, 7.1 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (2.3 g) を定量的に得た。

製造例 11

(S) - 1 - ベンジル - 2 - ベンゾイルチオ^{<77>}メチルピロリジンの合成:

製造例 7 において、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジンに代えて (S) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン (1.32 g, 6.9 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (2.08 g, 収率 97%) を得た。

製造例 12

1 - ベンジル - 2 - ベンゾイルチオメチルピペリジンの合成:

製造例 7 において、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジンに代えて 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルピペリジン (1.23 g, 5.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (1.86 g, 収率 95%) を得た。

製造例 13

1 - ベンジル - 3 - ベンゾイルチオピペリジンの合成:

製造例 7 において、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジンに代えて 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピペリジン (1.42 g, 7.42 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (0.95 g, 収率 41%) を得た。

製造例 14

1 - ベンジル - 4 - (2 - ベンゾイルチオエチル) ピペラジンの合成:

製造例 7 において、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジンに代えて 1 - ベンジル - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (1.48 g, 6.71 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (1.56 g, 収率 68%) を得た。

製造例 15

1 - (2 - ベンゾイルチオエチル) - 4 - (2 - ピリミジル) ピペラジンの合成:

製造例 7 において、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジンに代えて1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - ピリミジル) ピペラジン (1.06 g, 5.1 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (1.36 g, 収率 82%) を得た。

製造例 16

(S) - 3 - ベンゾイルチオピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成:

(S) - 3 - ベンゾイルチオ-N - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン (5.56 g, 18.1 mmol) のアニソール (20 ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (8.36 ml, 109 mmol) を加え、一夜室温で攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣をエーテルで結晶化し、標記化合物の白色結晶 (4.00 g, 収率 68.7%) を得た。

製造例 17

(S) - 3 - ベンゾイルチオ-N - フェナシルピロリジンの合成:

(S) - 3 - ベンゾイルチオピロリジン・トリフルオロ酢酸塩 (1.92 g, 6 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.84 ml, 13.2 mmol) 及び臭化フェナシル (1.44 g, 7.2 mmol) を加えた。反応混合液を室温にし、3.5 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲル (40 ml: Merck 9385) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル - n - ヘキサン (1:3, V/V) より、標記化合物の橙色油状物 (1.53 g, 収率 78%) を得た。

製造例 18

(S) - N - (1 - ベンゾイルエチル) - 3 - ベンゾイルチオピロリジンの合成:

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて2 - ブロモプロピオフェノン (1.022 g, 4.80 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄

色油状物 (925 mg, 収率 68%) を得た。^{<79>}

製造例 19

(S)-N-アセチル-3-ベンゾイルチオピロリジンの合成:

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えてクロロアセトン (277 mg, 3.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (351 mg, 収率 66%) を得た。

製造例 20

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-ベンゾイルエチル)ピロリジンの合成:

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えてβ-クロロプロピオフェノン (404 mg, 2.40 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (116 mg, 収率 22%) を得た。

製造例 21

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(1-インダノン-2-イル)ピロリジンの合成:

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-1-インダノン (464 mg, 2.2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (419 mg, 収率 62%) を得た。

製造例 22

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-オキソ-2-p-トリルエチル)ピロリジンの合成:

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノン (213 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色油状物 (298 mg, 収率 88%) を得た。

<80>

製造例 23

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-p-フルオロフェニル-2-オキソエチル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン(173mg, 1.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(181mg, 収率53%)を得た。

製造例 24

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(1-テトラロン-2-イル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-1-テトラロン(491mg, 2.20mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(28mg, 収率4.0%)を得た。

製造例 25

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えてN-ブロモアセチルアニリン(428mg, 2.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(592mg, 収率87%)を得た。

製造例 26

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェネチルピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えてフェネチルブロミド(185mg, 1.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(21mg, 収率6.7%)を得た。

製造例 27

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-ベンジルアミノカルボニルメチルピロリ

<81>

ジンの合成：

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて N-ベンジル- α -ブロモアセトアミド (456 mg, 2.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色結晶 (486 mg, 収率 68%) を得た。

製造例 28

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジンの合成：

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて (R)-スチレンオキシド (120 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (35 mg, 収率 11%) を得た。

製造例 29

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジンの合成：

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて (S)-スチレンオキシド (120 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (31 mg, 収率 9.5%) を得た。

製造例 30

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-p-メトキシフェニル-2-オキソエチル)ピロリジンの合成：

製造例 17 において、臭化フェナシルに代えて 2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノン (229 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (216 mg, 収率 61%) を得た。

製造例 31

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(1-ベンゾスベロン-2-イル)ピロリジンの合成：

製造例 17において、臭化フェナシル^{<82>}に代えて2-ブロモ-1-ベンゾスベロン(478 mg, 2.00 mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(60 mg, 収率82%)を得た。

製造例 32

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-p-フェニルフェニル-2-オキソエチル)ピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-4'-フェニルアセトフェノン(275 mg, 1.00 mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(306 mg, 収率76%)を得た。

製造例 33

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-ベンゾイルピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えてベンゾイルクロリド(506 mg, 3.6 mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(570 mg, 収率61%)を得た。

製造例 34

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-ヒルジルメチル)ピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて α -ピコリルクロリド(300 mg, 1.8 mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の黄色油状物(100 mg, 収率22%)を得た。

製造例 35

3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジンの合成:

1,4-ジブロモブタン-2-オール(1.2 g, 5 mmol)のアセトン(25 ml)溶液に、室温で、アニリン(0.45 ml, 1.5 mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.73 g, 5 mmol)及び炭酸カリウム(1.38 g, 10 mmol)

<83>
)を加えて、55℃で一夜加熱撹拌した。

1,4-ジブロモブタン-2-オール(0.6g, 2.5mmol)及び炭酸カリウム(1.38g, 10mmol)をさらに加えて、55℃で四日間加熱撹拌した。反応混合物を水に注下し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物の褐色固体(0.76g, 収率93%)を得た。

製造例 36

1-フェニル-3-アセチルチオピロリジンの合成:

製造例35で得られた3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジン(0.89g, 5.5mmol)の塩化メチレン(25ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.92ml, 6.6mmol)を加えた。

次いで、メタンスルホニルクロリド(0.51ml, 6.6mmol)の塩化メチレン(7ml)溶液を5分間で滴下した後、2時間撹拌した。反応混合物を氷水に注下し、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をDMF(18ml)に溶解し、室温でチオ酢酸カリウム(0.75g, 6.6ml)を加えて、65℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温にした後、氷水に注下し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物の赤褐色油状物(0.64g, 収率52%)を得た。

製造例 37

4-アセチルチオ-N-フェニルブチリルアミドの合成:

4-クロロ-N-フェニルブチリルアミド(400mg)、チオ酢酸カリウム塩(400mg)及びヨウ化カリウム(140mg)のエタノール(4ml)懸濁液を1時間加熱還流した後、酢酸エチルにて希釈し、有機層を、水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をフラッシュカラムにて精製し、標記化合物(359mg, 収率80%)を得た。

<84>

%)を得た。

製造例 38

3-アセチルチオ-N-フェネチルプロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて3-クロロ-N-フェネチルプロピオニルアミド(400mg, 2mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(359mg, 収率81%)を得た。

製造例 39

3-アセチルチオ-N-ベンジル-N-メチルプロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて3-クロロ-N-ベンジル-N-メチルプロピオニルアミド(400mg, 2mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(309mg, 収率85%)を得た。

製造例 40

4-アセチルチオ-N-ベンジルブチリルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて4-クロロ-N-ベンジルブチリルアミド(100mg, 0.5mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(78mg, 収率62%)を得た。

製造例 41

3-アセチルチオ-N-メチルプロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて3-クロロ-N-メチルプロピオニルアミド(600mg, 4.8mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(150mg, 収率19%)を得た。

製造例 42

2-アセチルチオ-N-メチル-N-フェナシリエチルアミンの合成:

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて2-ヒ

ドロキシ-N-メチル-N-フェナシル^{<85>}エチルアミン (500 mg, 2.58 mmol) を用い、チオ安息香酸にかえてチオ酢酸を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色結晶 (94 mg, 収率 16%) を得た。

製造例 43

3-アセチルチオ-N-フェニルプロパンアミドの合成:

製造例 37 において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて 3-クロロ-N-フェニルプロピオンアミド (395 mg, 2.15 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡褐色結晶 (458 mg, 収率 95%) を得た。

製造例 44

3-アセチルチオ-N-((S)-1-フェニルエチル)プロピオンアミドの合成:

製造例 37 において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて 3-クロロ-N-((S)-1-フェニルエチル)プロピオンアミド (424 mg, 2.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色結晶 (440 mg, 収率 87%) を得た。

製造例 45

3-アセチルチオ-N-((R)-1-フェニルエチル)プロピオンアミドの合成:

製造例 37 において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて 3-クロロ-N-((R)-1-フェニルエチル)プロピオンアミド (424 mg, 2.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色結晶 (513 mg, 収率 100%) を得た。

製造例 46

(S)-3-メルカプト-N-フェナシル-ピロリジンの合成:

(S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - ^{<86>}フェナシルピロリジン (195 mg) のメタノール (6 ml) 溶液に室温で 1 N 水酸化ナトリウム (0.62 ml) を加え、25 分間同温度にて攪拌した。塩化メチレンで希釈後、有機層を飽和重曹水で洗浄した。水槽をさらに 2 回塩化メチレンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣は精製することなく、次の反応に用いた。

製造例 47

(S) - 3 - メルカプト - N - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル)

ピロリジンの合成：

製造例 46 において、(S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - フェナシルピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (194 mg, 0.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

製造例 48

N - (2 - ベンゾイルエチル) - 3 - メルカプト - ピロリジンの合成：

製造例 46 において、(S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - フェナシルピロリジンに代えて N - (2 - ベンゾイルエチル) - 3 - ベンゾイルチオ - ピロリジン (102 mg, 0.30 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

製造例 49

2 - メルカプトメチルピリジンの合成：

製造例 46 において、(S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - フェナシルピロリジンに代えて 2 - ベンゾイルチオメチルピリジン (184 mg, 1.2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

製造例 50

(S) - 3 - メルカプト - N - (2 - ピリジルメチル) ピロリジンの合成：

製造例 46 において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジン^{<87>}に代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-ピリジルメチル)ピロリジン(188mg, 0.63mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

製造例 51

製造例 46 において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンに代えて製造例 7~15、18~19、21~32 及び 36~45 を用いた他は、同様にして、ベンゾイルチオ基またはアセチルチオ基をメルカプト基に変換した化合物を得、次の反応に用いた。

製造例 1~51 で得られた化合物の物性を示すデータを表 5~13 に示す。

なお、本明細書の以下の表中において、s は シングレット(singlet)、d はダブルレット(doublet)、t はトリプレット(triplet)、q はカルテット(quartet)、quint はクインテット(quintet)、m はマルチプレット(multiplet)、bs または brs はブロード シングレット(broad singlet)を表す。

内部標準としては、測定溶媒として D₂O を用いた場合は TSP を用い、他の測定溶媒を用いた場合は TMS を用いた。

<88>

表 5

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
1	(CDCl ₃) 1.6(1H, bs), 1.64-1.78(2H, m), 1.78-1.87(1H, m), 1.87-1.96(1H, m), 2.30(1H, dt, J=7.6Hz, 9.3Hz), 2.71-2.76(1H, m), 2.95-3.00(1H, m), 3.37(1H, d, J=13.1Hz), 3.42(1H, dd, J=2.1Hz, 10.7Hz), 3.65(1H, dd, J=3.5Hz, 10.7Hz), 3.96(1H, d, J=13.1Hz), 7.2-7.4(5H, m)
2	(CDCl ₃) 1.55(1H, bs), 1.64-1.78(2H, m), 1.78-1.87(1H, m), 1.87-1.98(1H, m), 2.30(1H, dt, J=7.6Hz, 9.3Hz), 2.71-2.75(1H, m), 2.95-3.00(1H, m), 3.37(1H, d, J=13.1Hz), 3.42(1H, dd, J=2.1Hz, 10.7Hz), 3.65(1H, dd, J=3.5Hz, 10.7Hz), 3.96(1H, d, J=13.1Hz), 7.2-7.4(5H, m)
3	(CDCl ₃) 1.34-1.41(2H, m), 1.54-1.74(4H, m), 2.12-2.18(1H, m), 2.43-2.48(1H, m), 2.7(1H, bs), 2.84-2.89(1H, m), 3.31(1H, d, J=13.4Hz), 3.51(1H, dd, J=3.9Hz, 10.8Hz), 3.87(1H, dd, J=4.3Hz, 10.8Hz), 4.06(1H, d, J=13.4Hz), 7.2-7.35(5H, m)
4	(CDCl ₃) 1.45-1.7(3H, m), 1.75-1.85(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.35-2.6(4H, m), 3.50(2H, s), 3.81(1H, bs), 7.2-7.35(5H, m)
5	(CDCl ₃) 2.4-2.65(10H, m), 3.51(2H, s), 3.60(2H, t, J=5.4Hz), 7.2-7.35(5H, m)
6	(CDCl ₃) 2.58(4H, t, J=5.1Hz), 2.59(2H, t, J=5.5Hz), 2.6-2.8(1H, bs), 3.67(2H, t, J=5.5Hz), 3.84(4H, t, J=5.1Hz), 6.49(1H, t, J=4.7Hz), 8.31(2H, d, J=4.7Hz)

<89>

表 6

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
7	(CDCl ₃) 1.97(4H, t, J=6.8Hz), 3.06-3.10(6H, m), 3.40(2H, t, J=7.6Hz), 7.3-8.2(5H, m)
8	(CDCl ₃) 3.39(2H, t, J=7.0Hz), 4.14(2H, t, J=7.0Hz), 6.17(2H, t, J=2.0Hz), 6.73(2H, t, J=2.0Hz), 7.4-8.0(5H, m)
9	(CDCl ₃) 2.03(2H, tt, J=7.9Hz, 14.7Hz), 2.38(2H, t, J=7.9Hz), 3.25(2H, t, J=7.1Hz), 3.54(2H, t, J=7.1Hz), 3.54(2H, t, J=14.7Hz), 7.4-8.0(5H, m)
10	(CDCl ₃) 1.6-1.85(3H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.8-2.9(1H, m), 2.9-3.0(1H, m), 3.11(1H, dd, J=7.1Hz, 13.4Hz), 3.36(1H, d, J=13.1Hz), 3.51(1H, dd, J=3.3Hz, 13.4Hz), 4.16(1H, d, J=13.1Hz), 7.2-8.05(10H, m)
11	(CDCl ₃) 1.6-1.85(3H, m), 1.95-2.1(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.8-2.9(1H, m), 2.9-3.05(1H, m), 3.11(1H, dd, J=7.1Hz, 13.3Hz), 3.36(1H, d, J=13.1Hz), 3.51(1H, dd, J=3.3Hz, 13.3Hz), 4.16(1H, d, J=13.1Hz), 7.2-8.05(10H, m)
12	(CDCl ₃) 1.25-1.8(6H, m), 2.08(1H, ddd, J=3.7Hz, 9.4Hz, 11.7Hz), 2.67(1H, dt, J=3.4Hz, 6.0Hz), 2.78(1H, dt, J=4.1Hz, 8.0Hz), 3.32(1H, d, J=13.4Hz), 3.38(1H, dd, J=6.8Hz, 13.6Hz), 3.48(1H, dd, J=3.1Hz, 13.6Hz), 4.10(1H, d, J=13.4Hz), 7.2-8.05(10H, m)

<90>

表 7

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
1 3	(CDCl ₃) 1.6-1.85(2H,m), 1.95-2.05(1H,m), 2.22(1H,dt,J=7.6Hz,9.2Hz), 2.4-2.55(1H,m), 2.84(1H,ddd,J=3.1Hz,7.0Hz,10.7Hz), 2.96(1H, t,J=7.1Hz), 3.12(1H,dd,J=7.1Hz,13.4Hz), 3.36(1H,d,J=13.0Hz), 3.53(1H,dd,J=3.1Hz,13.4Hz), 4.17(1H,d,J=13.0Hz), 7.2-8.1 (10H,m)
1 4	(CDCl ₃) 1.56(4H,bs), 1.57(4H,bs), 2.65(2H,t,J=7.6Hz), 3.21(2H,t, J=7.6Hz), 3.52(2H,s), 7.25-8.0(10H,m)
1 5	(CDCl ₃) 2.61(4H,t,J=5.1Hz), 2.70(2H,t,J=7.3Hz), 3.26(2H,t,J=7.3Hz), 3.85(4H,t,J=5.1Hz), 6.48(1H,t,J=4.7Hz), 7.45(2H,t,J=7.6Hz), 7.58(1H,t,J=7.6Hz), 7.98(2H,d,J=7.6Hz), 8.31(2H,d,J=4.7Hz)
1 6	(CDCl ₃) 2.17(1H,m), 2.57(1H,m), 3.31(1H,dd,J=6Hz,12Hz), 3.41-3.51 (2H,m), 3.88(1H,dd,J=8Hz,12Hz), 4.25(1H,m), 7.46(2H,t, J=8Hz), 7.60(1H,t,J=7Hz), 7.91(2H,d,J=8Hz), 10.14(2H,bs)
1 7	(CDCl ₃) 7.99(1H,d,J=7.1Hz), 7.94(1H,d,J=7.1Hz), 7.51-7.61(1H,m), 7.47(2H,d,J=8.1Hz), 7.43(2H,d,J=7.8Hz), 4.13-4.25(1H,m), 4.04(2H,d,J=4.2Hz), 3.32(1H,dd,J=7.0Hz,10.0Hz), 2.90-3.00 (1H,m), 2.79-2.90(2H,m), 2.46-2.59(1H,m), 1.89-2.02(1H,m)
1 8	(CDCl ₃) 1.39(3H,m), 1.90(1H,m), 2.45(1H,m), 2.76(2H,m), 2.83(1H,m), 3.29(1H,m), 4.10(1H,m), 4.12(1H,m), 7.41-7.47(4H,m), 7.55(2H, t,J=7Hz), 7.92(2H,d,J=8Hz), 8.10(2H,d,J=8Hz)

<91>

表 8

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
1 9	(CDCl ₃) 1.96(1H, m), 2.16(3H, s), 2.50(1H, m), 2.66-2.78(2H, m), 2.80- 2.85(1H, m), 3.18(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 3.39(2H, d, J=4Hz), 4.16(1H, m), 7.44(2H, d, J=7Hz), 7.55(1H, t, J=7Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz)
2 0	(CDCl ₃) 1.89(1H, m), 2.47(1H, m), 2.63(1H, q, J=8Hz), 2.70(1H, d, J=5Hz), 2.81(1H, m), 2.90-3.02(2H, m), 3.13(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.21(2H, t, J=7Hz), 4.14(1H, m), 7.44(4H, d, J=8Hz), 7.55 (2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 7.95(4H, m)
2 1	(CDCl ₃) 1.89(1H, m), 2.44(1H, m), 2.59(1H, m), 2.67-2.88(4H, m), 3.08-3.23(1H, m), 4.12(1H, m), 4.69(1H, m), 7.44(3H, m), 7.56(1H, m), 7.64(1H, m), 7.70(1H, m), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.92(2H, dd, J=8Hz, 2Hz)
2 2	(CDCl ₃) 1.95(1H, m), 2.41(3H, s), 2.52(1H, m), 2.83(2H, m), 2.91(1H, m), 3.29(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.00(2H, d, J=6Hz), 4.19(1H, m), 7.25(2H, d, J=7Hz), 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J= 7Hz), 7.89(2H, d, J=8Hz), 7.94(2H, dd, J=1Hz, 8Hz)
2 3	(CDCl ₃) 1.96(1H, m), 2.51(1H, m), 2.77-2.85(2H, m), 2.91(1H, m), 3.28(1H, dd, J=8Hz, 10Hz), 3.98(2H, d, J=4Hz), 4.19(1H, m), 7.13(2H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.57(1H, d, J=8Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz), 8.03(2H, m)
2 4	(CDCl ₃) 1.79-1.89(1H, m), 2.13-2.24(1H, m), 2.26-2.37(1H, m), 2.38- 2.53(2H, m), 2.55-2.63(1H, m), 2.66-2.71(1H, m), 2.81-3.11(2H, m), 3.32(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.59(1H, m), 4.13(1H, m), 7.36-7.60 (6H, m), 7.89-7.95(2H, m), 8.00-8.04(1H, m)

<92>

表 9

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
2 5	(CDCl ₃) 1.99(1H, m), 2.53(1H, m), 2.76(1H, m), 2.89(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3.00(1H, m), 3.18(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.34(2H, dd, J=17Hz, 39Hz), 4.20(1H, m), 7.09(1H, d, J=7Hz), 7.30(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 7.46(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 7.57(3H, m), 7.94(2H, dd, J=1Hz, 8Hz), 9.05(1H, bs)
2 6	(CDCl ₃) 1.87-1.97(1H, m), 2.41-2.54(1H, m), 2.58-2.68(1H, m), 2.70-2.76(3H, m), 2.78-2.90(3H, m), 3.13(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.15(1H, m), 7.18-7.32(5H, m), 7.46(2H, d, J= 7Hz), 7.57(1H, m), 7.94(2H, dd, J=2Hz, 8Hz)
2 7	(CDCl ₃) 1.90(1H, m), 2.44(1H, m), 2.66(1H, dd, J=9Hz, 15Hz), 2.77(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 2.88(1H, m), 3.10(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.26(2H, dd, J=7Hz, 28Hz), 4.11(1H, m), 4.48(2H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.44(3H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, dd, J=1Hz, 8Hz)
2 8	(CDCl ₃) 1.93(1H, m), 2.48(1H, m), 2.57(1H, dd, J=3Hz, 12Hz), 2.78- 2.83(3H, m), 2.91(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 3.11(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.16(1H, m), 4.70(1H, dd, J=3Hz, 11Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.45(2H, d, J=8Hz), 7.57(1H, d, J=7Hz), 7.94(2H, d, J=7Hz)
2 9	(CDCl ₃) 1.87-1.98(1H, m), 2.44-2.65(3H, m), 2.71-2.84(2H, m), 3.00-3.08(1H, m), 3.31(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.16(1H, m), 4.73(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.27-7.40(5H, m), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.57(1H, m), 7.94(2H, dd, J=2Hz, 8Hz)
3 0	(CDCl ₃) 1.95(1H, m), 2.52(1H, m), 2.84(2H, m), 2.91(1H, m), 3.31 (1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.87(3H, s), 3.99(2H, d, J=6Hz), 4.19(1H, m), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=7Hz), 7.93(2H, d, J=9Hz), 7.99(2H, m)

<93>

表 10

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
3 1	(CDCl ₃) 1.60-1.87(3H,m), 2.11-2.24(1H,m), 2.26-2.31(1H,m), 2.32-2.37(1H,m), 2.42(1H,m), 2.53(1H,m), 2.66(1H, m), 2.80-3.10(2H,m), 3.13(1H,m), 3.46(1H,m), 4.05 (1H,m), 7.21-7.26(1H,m), 7.30-7.48(5H,m), 7.54(1H, d, J=7Hz), 7.92(2H,d, J=8Hz)
3 2	(CDCl ₃) 1.97(1H,m), 2.53(1H,m), 2.86(2H,m), 2.94(1H,m), 3.32(1H,dd, J=7Hz, 10Hz), 4.05(2H,d, J=5Hz), 4.20(1H,m), 7.40-7.49(5H,m), 7.56(1H,d, J= 8Hz), 7.62(2H,dd, J=2Hz, 9Hz), 7.68(2H,d, J=8Hz), 7.94(2H,dd, J=2Hz, 8Hz), 8.07(2H,d, J=8Hz)
3 3	(CDCl ₃) 7.96(1H,d, J=7.4Hz), 7.89(1H,d, J=7.5Hz), 7.32-7.65 (8H,m), 4.06-4.24(1H,m), 3.40-3.72(2H,m), 3.72- 3.92(2H,m), 2.40-2.55(1H,m), 2.00-2.20(1H,m)
3 4	(CDCl ₃) 8.56(1H,d, J=4.8Hz), 7.93(2H,d, J=8.1Hz), 7.66(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H,t, J=7.7Hz), 7.43(3H,t, J=7.4Hz), 7.16(1H,t, J=5.0Hz), 4.10-4.12(1H,m), 3.78-3.91(2H,m), 3.15-3.25(1H,m), 2.75-2.88(1H,m), 2.63-2.75(2H,m), 2.43-2.57(1H,m), 1.87-1.99(1H,m)
3 5	(CDCl ₃) 7.20-7.35(2H,m), 6.70(1H,t, J=7.1Hz), 6.58(2H,d, J=8.4Hz), 4.56-4.69(1H,m), 3.45-3.65(2H,m), 3.20- 3.45(2H,m), 2.15-2.29(1H,m), 2.00-2.15(1H,m)
3 6	(CDCl ₃) 7.19-7.30(2H,m), 6.70(1H,t, J=7.2Hz), 6.55 (2H,d, J=7.9Hz), 4.10-4.20(1H,m), 3.76(1H,dd, J=6.8Hz, 10.0Hz), 3.31-3.52(2H,m), 3.25(1H,dd, J=5.1Hz, 10.1Hz), 2.40-2.54(1H,m), 1.96-2.10(1H,m), 2.34(3H,s)

<94>

表 1 1

製造例 番 号	N	M	R (δ ppm)
3 7			(CDCl ₃) 2.03(quint, J=7Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.42(t, J=7Hz, 2H), 2.98(t, J=7Hz, 3H), 7.10(t, J=7Hz, 1H), 7.32(t, 2H), 7.55(d, J=7Hz, 3H)
3 8			(CDCl ₃) 2.30(s, 3H), 2.42(t, J=7Hz, 2H), 2.82(t, J=7Hz, 2H), 3.12(t, J=7Hz, 2H), 3.51(q, J=7Hz, 2H), 5.50(bs, 1H), 7.15-7.35(m, 5H)
3 9			(CDCl ₃) 2.29, 2.33(s, total 3H), 2.70(t, J=7Hz, 2H), 2.89, 2.95(s, total 3H), 3.15-3.25(m, 2H), 4.51, 4.59(s, total 2H), 7.10-7.40(m, 5H)
4 0			(CDCl ₃) 1.96(quint, J=7Hz, 2H), 2.28(t, J=7Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.93(t, J=7Hz, 2H), 4.44(d, J=6Hz, 2H), 5.93(bs, 1H), 7.25-7.35(m, 5H)
4 1			(CDCl ₃) 2.33(s, 3H), 2.47(t, J=7Hz, 2H), 2.82(d, J=5Hz, 3H), 3.14 (t, J=7Hz, 2H), 5.55(bs, 1H)
4 2			(CDCl ₃) 2.32(3H, s), 2.45(3H, s), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.90(2H, s), 7.46(2H, d, J=7Hz), 7.57(1H, d, J=7Hz), 7.97(2H, d, J=8Hz)

<95>

表 1 2

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
4 3	(CDCl ₃) 2.35(3H,s), 2.67(2H,t,J=7Hz), 3.22(2H,t,J=7Hz), 7.11(1H,d,J=7Hz), 7.32(2H,d,J=8Hz), 7.51(2H,d,J=7Hz)
4 4	(CDCl ₃) 1.48(3H,d,J=7Hz), 2.30(3H,s), 2.47(2H,t,J=7Hz), 3.12(2H,t,J=7Hz), 5.11(1H,quint.,J=7Hz), 5.90(1H,bs), 7.23-7.35(5H,m)
4 5	(CDCl ₃) 1.47(3H,d,J=8Hz), 2.30(3H,s), 2.47(2H,t,J=7Hz), 3.11(2H,t,J=7Hz), 5.11(1H,quint.,J=7Hz), 7.22-7.36(5H,m)
4 6	(CDCl ₃) 7.98(2H,d,J=7.2Hz), 7.56(1H,t,J=7.5Hz), 7.45(2H,t, J=7.8Hz), 4.00(2H,d,J=2.0Hz), 3.39-3.50(1H,m), 3.30(1H,dd,J=7.1Hz,9.4Hz), 2.90-3.00(1H,m), 2.72- 2.80(1H,m), 2.55(1H,dd,J=6.6Hz,9.4Hz), 2.38-2.50 (1H,m), 1.74-1.89(2H,m)
4 7	(CDCl ₃) 8.22(2H,d,J=8.6Hz), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 3.82(1H,dd, J=6.6Hz,10.7Hz), 3.61-3.70(1H,m), 3.39-3.55(2H,m), 3.27-3.39(1H,m), 2.26-2.40(1H,m), 1.79-1.87(1H,m), 1.70-1.75(1H,bs)
4 8	(CDCl ₃) 1.75(1H,m), 1.84(1H,bs), 2.38(1H,m), 2.46(1H,dd, J=6Hz,9Hz), 2.70(2H,t,J=6Hz), 2.93(2H,m), 3.08(1H, dd,J=7Hz,9Hz), 3.18(2H,t,J=7Hz), 3.37(1H,bs), 7.47(2H,d,J=7Hz), 7.56(1H,d,J=7Hz), 7.96(2H,d,J=8Hz)

<96>

表 1 3

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
4 9	(CDCl ₃) 8.55(1H, d, J=4.6Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 7.67(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, t, J=7.1Hz), 7.11-7.23(1H, m), 3.86(2H, d, J=4.9Hz), 2.00(1H, bs)
5 0	(CDCl ₃) 8.55(1H, d, J=4.2Hz), 7.66(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, t, J=7.7Hz), 7.17(1H, t, J=5.1Hz), 3.83(1H, d, J= 13.6Hz), 3.78(1H, d, J=13.6Hz), 3.32-3.49(1H, m), 3.08-3.20(1H, m), 2.69-2.83(2H, m), 2.34-2.55(2H, m), 1.72-1.92(2H, m)

<97>

製造例 52

(R)-1-(2-シクロプロピル-2-ベンゾイルエチル)-3-ヒドロキシピロリジンの合成:

ヨウ化 2-シクロプロピル-2-ベンゾイルエタン 280 mg (0.98 mmol) の DMF 6 ml 溶液に、トリエチルアミン 409 μ l (2.94 mmol)、(S)-ピロリジノール塩酸塩 181 mg (1.47 mmol) を加え、50 °C で 1 時間、80 °C で 20 分攪拌した。冷後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15 cc, クロロホルム: メタノール = 10:1) に付し、標記化合物を無色油状物質として 144 mg (収率 60%) 得た。

製造例 53

(S)-3-ヒドロキシ-1-(2-フェノキシエチル)ピロリジンの合成:

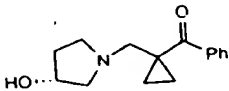
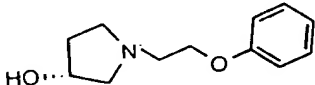
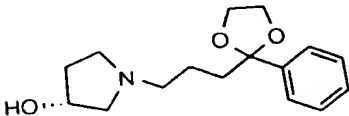
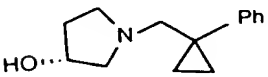
(S)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩 494 mg (4 mmol)、1-メタンスルホニルオキシ-3-フェノキシエタン 1.00 g (4.6 mmol)、ヨウ化ナトリウム 659 mg (4.5 mmol) および炭酸カリウム 1.1 g (8 mmol) の DMF 20 ml の混合物を 60 °C にて 14 時間加熱した。これを酢酸エチル-水にて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 404 mg (収率 48%) を得た。

製造例 54~57

製造例 53 において、1-メタンスルホニルオキシ-3-フェノキシエタンに代えて種々のハロゲン化化合物を用いた他は、同様にして、各々対応する 3-ヒドロキシピロリジン誘導体を得た。

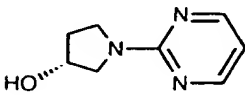
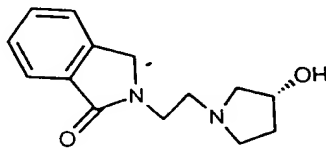
表 14~15 に製造例 52~57 で得られた化合物の物性データを示す。

<98>
表 1 4

構造式	N	M	R
<p>5 2</p> 	(CDCl ₃)		0.80-0.89(2H,m), 1.23-1.36(2H,m), 1.96-2.07(1H,m), 2.10-2.18(1H,m), 2.33-2.40(1H,m), 2.50-2.57(1H,m), 2.69-2.97(4H,m), 4.09-4.17(1H,m), 7.40-7.46(2H,m), 7.48-7.54(1H,m), 7.79-7.85(1H,m)
<p>5 3</p> 	(CDCl ₃)		1.70-1.80(m,1H), 2.15-2.25(m,1H), 2.38-2.45(m,1H), 2.60-2.70(m,1H), 2.75-2.85(m,1H), 2.89(t,2H,6Hz), 4.10(t,2H,6Hz), 4.30-4.40(m,1H), 8.90-9.00(m,3H), 7.25-7.30(m,2H)
<p>5 4</p> 	(CDCl ₃)		1.69-1.77(m,2H), 1.85-1.95(m,3H), 2.18-2.30(m,1H), 2.65-2.80(m,3H), 2.82-2.90(m,1H), 2.93-3.15(m,2H), 3.75-3.80(m,2H), 4.00-4.05(m,2H), 4.42-4.50(m,1H), 7.25-7.35(m,3H), 7.40-7.45(m,2H)
<p>5 5</p> 	(CDCl ₃)		0.72(s,2H), 0.80-0.93(m,2H), 1.57- 1.67(m,1H), 2.00-2.10(m,1H), 2.12- 2.35(m,2H), 2.38-2.45(m,1H), 2.57 (s,1H,J=12Hz), 2.65-2.75(m,2H), 2.80-2.90(m,2H), 4.10-4.20(m,1H), 7.10-7.15(m,1H), 7.25-7.30(m,2H), 7.30-7.40(m,2H)

<99>

表 1 5

構 造 式	N	M	R
5 6 	(CDCl ₃)		
	2.50-2.70(m, 2H), 4.10-4.30(m, 4H), 5.05-5.15(m, 1H), 6.95(t, 1H, J=4Hz), 8.84(d, 2H, J=4Hz)		
5 7 	(CDCl ₃)		
	1.68-1.78(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.35-2.45(1H, m), 2.60-2.65(1H, m), 1.70-1.80(2H, m), 2.90-2.98(1H, m), 3.45-3.65(1H, m), 3.74(2H, t, J=7Hz), 4.30-4.38(1H, m), 4.48(2H, s), 7.44(2H, t, J=7Hz), 7.50-7.55(1H, m), 7.82(s, d, J=7Hz)		

<100>

製造例 58

(S)-3-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピロリジンの合成:

(R)-3-ピロリジノール塩酸塩 1.0 g (8.1 mmol)、4-クロロピロリジン 1.50 g (10 mmol) およびトリエチルアミン 5.5 ml のエタノール/水 (2.5 ml / 7.5 ml) 混合溶液を、封管中 150 °C にて 7 時間加熱、撈拌した。冷却後、50 ml のエタノールにて希釈、炭酸カリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られる残渣をフラッシュカラム (クロロホルム/メタノール = 7 / 3) にて精製し、標題化合物 0.99 g (85%) を得た。

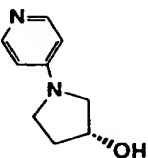
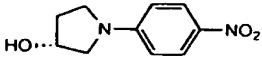
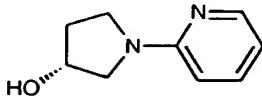
製造例 59 ~ 60

製造例 58 において、4-クロロピロリジンに代えて、種々のハロゲン化合物を用いた他は、同様にして、各々対応する 3-ヒドロキシピロリジン誘導体を得た。

表 16 に、製造例 58 ~ 60 で得られた化合物の物性データを示す。

<101>

表 1 6

構 造 式	N	M	R
5 8 	(CDCl ₃ -DMSO, d- ₆)		2.08-2.15(m, 2H), 3.40-3.60(m, 4H), 4.55-4.60(m, 1H), 6.46(d, 7Hz, 2H), 8.12(d, 7Hz, 2H)
5 9 	(CDCl ₃)		1.65-1.70(1H, m), 2.10-2.26(2H, m), 3.39(1H, d, J=11.1Hz), 3.51(1H, dt, J=3.2 and 9.7Hz), 3.58-3.65(2H, m), 4.65-4.70(1H, brs), 7.46-7.52(2H, m), 8.11-8.16(2H, m)
6 0 	(CDCl ₃)		2.04-2.19(2H, m), 3.49-3.65(4H, m), 4.57-4.61(1H, m), 6.36(1H, d, J=9Hz), 6.53(1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 8.13(1H, dd, J=1Hz, 5Hz)

<102>

製造例 61

(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - チアゾリル) ピロリジンの合成:

(S) - ピロリジノール塩酸塩 1.23 g (10 mmol) およびトリエチルアミン 1.4 ml (19 mmol) をジメチルホルムアミド 25 ml に溶かし、これに室温で2-ブロモチアゾール 1.1 ml (12 mmol) を加え、室温で5時間、55℃で4日、室温で3日攪拌した。これに、更にヨウ化ナトリウム 1.46 g (10 mmol) を加え、一夜攪拌した。2-ブロモチアゾール 1.1 ml (12 mmol) を追加し、55℃で4日、室温で3日攪拌し、溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385 120 ml 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3 ~ 1:0) で精製することにより白色固体として標記化合物 0.32 g (収率 19%) を得た。

NMR (CDCl₃):

2.05-2.30 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.48 (d, 4Hz, 1H), 7.20 (d, 4Hz, 1H)

製造例 62

(2S, 4R) - 2 - (イミノメトキシメチル) - 4 - tert - ブチルジフェニルシリルオキシ - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジンの合成:

アルゴン雰囲気下、(2S, 4R) - 2 - アミノカルボニル - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン 1.88 g (3.43 mmol) の塩化メチレン溶液 20 ml に室温で Me₃OBf₄ 507 mg (3.43 mmol) を加え、4時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することによってあわ状の標記化合物を 1.84 g (収率 96%) を得た。

NMR (CDCl₃):

1.03 (9H, s), 1.82-1.92 (1H, m), 2.25-2.35

(1 H, m), 3.31 - 3.63^{<103>} (2 H, m), 3.68 (3 H, s),
 4.35 - 4.58 (2 H, m), 5.15 - 5.30 (2 H, m), 7.32 -
 7.49 (10 H, m), 7.55 - 7.63 (2 H, m), 8.16 - 8.22
 (2 H, m)

製造例 63

(2 S, 4 R) - 2 - アミノ - 4 - (tert - ブチルジフェニルシリ
 ルオキシ) - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン
 の合成:

アルゴン雰囲気下、(2 S, 4 R) - 2 - (イミノメトキシメチル) - 4 - t
 ert - ブチルジフェニルシリルオキシ - 1 - p - ニトロベンジルオキシカルボ
 ニルピロリジン 1.84 g (3.28 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に塩
 化アンモニウム 192 mg (3.60 mmol) を加え、11 時間加熱還流した。

冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次
 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することによって、あわ状の
 標記化合物 1.8 g (定量的) を得た。

NMR (CDCl₃):

1.03 (9 H, s), 1.87 - 2.04 (1 H, m), 2.25 - 2.38
 (1 H, m), 3.32 - 3.81 (2 H, m), 4.40 - 4.54 (2 H,
 m), 5.12 - 5.30 (2 H, m), 7.35 - 7.52 (10 H, m),
 7.58 - 7.66 (2 H, m), 8.17 - 8.25 (2 H, m)

製造例 64

(2 S, 4 R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (p - ニトロベ
 ンジルオキシカルボニル) ピロリジンの合成:

(2 S, 4 R) - 2 - アミノ - 4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオ
 キシ) - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン 0.96 mg
 (1.76 mmol) の THF 10 ml 溶液に、室温でフッ化テトラ - n - ブチ
 ルアンモニウム (THF 1 M 溶液) 2.63 ml (2.63 mmol) を加え、

<104>

1 晩攪拌した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。これら水層をあわせ、酢酸エチルで抽出し、先の酢酸エチル層に合わせた。次に酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することによって、微黄結晶の標記化合物を 100 mg (収率 18%) 得た。

NMR (MeOH-d₄) :

1.83 - 1.95 (1H, m), 2.02 - 2.20 (1H, m), 4.17 - 4.31 (3H, m), 5.00 - 5.25 (3H, m), 7.58 - 7.65 (2H, m), 8.17 - 8.25 (2H, m)

製造例 65

(R)-3-ヒドロキシ-1-(N-フェニルアミジノ)ピロリジンの合成:

(R)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩 741 mg (6.0 mmol) 及び 2-メチル-1-フェニルイソチオウレアヨウ化水素酸塩 1.76 g (6.0 mmol)、トリエチルアミン 1.2 g (12 mmol) の DMF 30 ml 溶液を 60 °C にて終夜加熱する。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 609 mg (収率 50%) を得た。

NMR (CDCl₃) :

2.0 - 2.2 (m, 2H), 3.50 - 3.70 (m, 4H), 4.51 - 4.6 (m, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 7.20 - 7.30 (m, 2H)

製造例 66

1-ベンゾイル-2-メチルイソチオウレア ヨウ化水素酸塩の合成:

N-ベンゾイルチオ尿素 90 mg (0.5 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液に、ヨウ化メチル 170 mg (1.2 mmol) を加え、室温にて 18 時間放置し、得られる結晶を濾取し、標記化合物 60 mg (収率 37%) を得た。

<105>

製造例 67

(R)-3-ヒドロキシ-1-(N-ベンゾイルアミノ)ピロリジンの合成:

(R)-1-ヒドロキシピロリジン塩酸塩 25 mg (0.2 mmol)、1-ベンゾイル-2-メチルイソチオウレア ヨウ化水素酸塩 64 mg (0.2 mmol) およびトリエチルアミン 101 mg (1.0 mmol) の DMF 2.5 ml 溶液を、140℃にて8時間加熱した。冷却後、酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧化溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、標記化合物 17 mg (収率 36%) を得た。

NMR (CDCl₃):

2.05-2.20 (2H, m), 3.61-3.77 (4H, brs),
4.58-4.63 (1H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 8.21-
8.27 (2H, m)

IR (NaCl):

3316, 1664, 1560, 1458

製造例 68

1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-(1-ヒドロキシベンジル)ピロリジンの合成:

1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ホルミルピロリジン 1 g (3 mmol) の THF 溶液 5 ml に、-78℃にて2M-フェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液 2 ml を加え、-40℃に昇温後、飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。酢酸エチルにて抽出後、ブラインにて有機層を洗浄し、さらに有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、標記化合物 1.04 g (収率 87%) を得た。

<106>

製造例 69

2-ベンゾイル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジンの合成：

オキザリルクロリド 280 mg (3.2 mmol) の塩化メチレン 8 ml 溶液に、-78℃にてDMSO 0.33 mlを滴下し、10分後、1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-(1-ヒドロキシベンジル)ピロリジン 200 mg (0.5 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液を加えた。10分後、トリエチルアミン 580 mg (5.8 mmol) を加え、1時間かけて0℃迄昇温した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を重硫酸カリウム水溶液、ブライン、飽和重曹水、ブラインにて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、標記化合物 200 mg (収率 100%) を得た。

製造例 70

2-ベンゾイル-4-ヒドロキシ-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジンの合成：

2-ベンゾイル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピロリジン 200 mg (0.5 mmol) に、室温にて5%-HCl/メタノール 2 ml、4N-HCl/ジオキサン 2 mlを加え、30分後にこれを減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、水 0.8 ml、炭酸水素ナトリウム 84 mg (1 mmol) を加え、室温にてp-ニトロベンジルオキシカルボニルクロリド 130 mg (0.5 mmol) のジオキサン 0.8 ml 溶液を加え、1時間激しく攪拌した。酢酸エチルにて抽出後、ブラインにて有機層を洗浄し、さらに有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、標記化合物 100 mg (収率 100%) を得た。

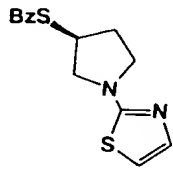
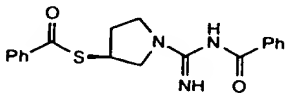
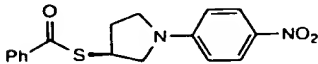
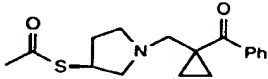
製造例 71~84

製造例 7 において、1-^{<107>}(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて種々の 3-ヒドロキシピロリジン誘導体を用いた他は同様にして、各々対応する 3-ベンゾイルチオピロリジン誘導体を得た。また、製造例 7 において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて種々の 3-ヒドロキシピロリジン誘導体を用い、チオ安息香酸に代えてチオ酢酸を用いた他は同様にして、各々対応する 3-アセチルチオピロリジン誘導体を得た。

得られた 3-ベンゾイルチオピロリジン誘導体および 3-アセチルチオピロリジン誘導体の物性データを表 17～表 20 に示す。

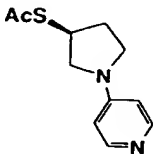
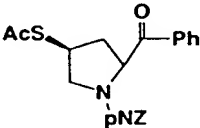
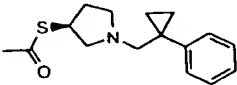
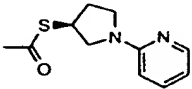
<108>

表 17

構 造 式	N	M	R
<p>7 1</p> 	(CDCl ₃)		2.15-2.25(m, 1H), 2.55-2.65(m, 1H), 3.50-3.70(m, 3H), 4.00-4.05(m, 1H), 4.30-4.40(m, 1H), 6.50(d, 4Hz, 1H), 7.20(d, 7Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 7.58(t, 7Hz, 1H), 7.95(dd, 8Hz, 1Hz, 2H)
<p>7 2</p> 	(CDCl ₃)		2.13-2.24(1H, m), 2.50-2.61(1H, m), 3.56-3.86(4H, brs), 4.29-4.36(1H, m), 6.30-6.45(2H, brs), 7.35-7.52(5H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.92-7.97(2H, m), 8.22-8.27(2H, m)
<p>7 3</p> 	(CDCl ₃)		2.18-2.29(1H, m), 2.55-2.66(1H, m), 3.46(1H, dd, J=5.1 and 10.9Hz), 3.51-3.72(2H, m), 3.99(1H, dd, J= 6.8 and 10.9Hz), 4.34-4.42(1H, m), 6.50(2H, d, J=9.3Hz), 7.40-7.65(3H, m), 7.92-7.97(2H, m), 8.13(2H, d, J=9.3Hz)
<p>7 4</p> 	(CDCl ₃)		0.78-0.85(2H, m), 1.23-1.32(2H, m), 2.15-2.28(1H, m), 2.26(3H, s), 2.33-2.41(2H, m), 2.48-2.56(1H, m), 2.70-2.86(3H, m), 3.75-3.83(1H, m), 7.39-7.52(3H, m), 7.78-7.85(2H, m)

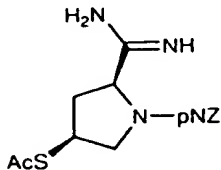
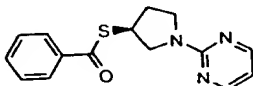
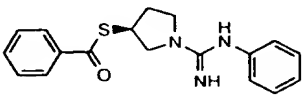
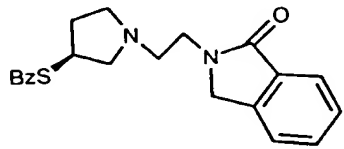
<109>

表 18

構 造 式	N	M	R
<p>7 5</p> 	(CDCl ₃)		2.05-2.15(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.31(dd, J=12Hz, 6Hz, 1H), 3.42-3.52(m, 2H), 3.84(dd, J=9Hz, 7Hz, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 6.41(d, J=6Hz, 2H), 8.28 (d, J=6Hz, 2H)
<p>7 6</p> 	(CDCl ₃)		1.85-2.00(m, 1H), 2.85-3.00(m, 1H), 3.50(t, J=8Hz, 1H), 3.9-4.1(m, 2H), 5.01 (d, J=12Hz, 1/2H), 5.20(d, J=12Hz, 1/2H), 5.25(s, 2/2H), 5.35(t, J=8Hz, 1/2H), 5.41(t, J=8Hz, 1/2H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.52(d, J=8Hz, 2H), 7.55-7.65(m, 1H), 7.88(d, J=8Hz, 2/2H), 8.02(d, J=8Hz, 2/2H), 8.21(d, J=8Hz, 2H)
<p>7 7</p> 	(CDCl ₃)		0.72(2H, m), 0.84(2H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.27(3H, s), 2.46(1H, dd, J= 6Hz, 10Hz), 2.49-2.61(4H, m), 2.69 (1H, d, J=13Hz), 2.98(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.81-3.83(1H, m), 7.16(1H, m), 7.24-7.28(3H, m), 7.31-7.34(1H, m)
<p>7 8</p> 	(CDCl ₃)		1.99-2.09(1H, m), 2.33(3H, s), 2.40-2.49(1H, m), 3.43(1H, dd, J=5Hz, 11Hz), 3.49-3.60(2H, m), 3.91(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4.10-4.16(1H, m), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.42(1H, m), 8.14(1H, dd, J=1Hz, 5Hz)

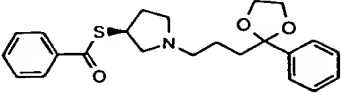
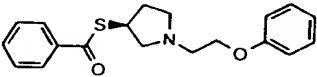
<110>

表 19

構造式	N M R
<p>79</p> 	<p>(CDCl₃) 2.33(3H,s), 2.30-2.61(2H,m), 3.35-3.63(1H,m), 3.92-4.01(1H,m), 4.10-4.17(1H,m), 4.37-4.42(1H,m), 5.18-5.32(2H,m), 7.49-7.62(2H,m), 8.18-8.26(2H,m)</p>
<p>80</p> 	<p>(CDCl₃) 2.11-2.22(1H,m), 2.49-5.52(1H,m), 3.65-3.80(3H,m), 4.08-4.15(1H,m), 4.30-4.39(1H,m), 6.51(1H,dd, J=5Hz, 7Hz), 7.42-7.49(2H,m), 7.53-7.61(1H,m), 7.94(2H,dd, J=2Hz, 9Hz), 8.33(2H,d, J=5Hz)</p>
<p>81</p> 	<p>(CDCl₃) 2.08-2.14(1H,m), 2.46-2.56(1H,m), 3.51(1H,dd, J=5Hz, 10Hz), 3.55-3.64 (2H,s), 4.01(1H,dd, J=7Hz, 10Hz), 4.27(1H,m), 6.92-6.98(3H,m), 7.24-7.28(2H,m), 7.43-7.47(2H,m), 7.58(1H,m), 7.94(2H,m)</p>
<p>82</p> 	<p>(CDCl₃) 1.71-1.76(1H,m), 2.28(3H,s), 2.29-2.39(1H,m), 2.56-2.62(2H,m), 2.71-2.81(3H,m), 3.02(1H,dd, J=7Hz, 10Hz), 3.72(2H,t, J=6Hz), 3.89-3.93(1H,m), 4.50(2H,s), 7.42- 7.45(2H,m), 7.52(1H,dd, J=5Hz, 8Hz), 7.84(1H,d, J=8Hz)</p>

<111>

表 20

構造式	N	M	R
83	(CDCl ₃) 1.87-1.90(2H,m), 1.92-1.98(2H,m), 2.17-2.21(1H,m), 2.62-2.67(1H,m), 3.12(2H,m), 3.24(1H,dd, J=6Hz, 12Hz), 3.42(1H,m), 3.73(2H,m), 3.91(1H,m), 4.00(2H,m), 4.27(1H,m), 7.26-7.39 (3H,m), 7.49-7.60(3H,m), 7.90(2H,m), 8.10(2H,m)		
			
84	(CDCl ₃) 1.87-1.94(1H,m), 2.43-2.50(1H,m), 2.69-2.76(2H,m), 2.83-2.88(1H,m), 2.89-2.99(2H,m), 3.22(1H,dd, J=7Hz, 10Hz), 4.09-4.19(3H,m), 6.90-6.95(3H,m), 7.23-7.28(2H,m), 7.40-7.45(2H,m), 7.55(1H,dd, J=7Hz, 7Hz), 7.93(2H,d, J=8Hz)		
			

<112>

製造例 85

N-(4-ペンテノイル)-3-ベンゾイルチオピロリジンの合成:

3-ベンゾイルチオピロリジントリフルオロ酢酸 980 mg (3.05 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 702 mg (3.7 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 560 mg (3.7 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液に、氷冷下、4-ペンテノ酸 367 mg (3.74 mmol)、トリエチルアミン 320 mg (3.2 mmol) を順次加えて、室温にて2時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈後、飽和重硫酸カリウム水溶液、ブライン、飽和重曹水、ブラインにて順次有機層を洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 768 mg (収率 86%) 得た。

NMR (CDCl₃):

2.00-2.08 (m, 1/2 H), 2.08-2.17 (m, 1/2 H),
2.32-2.48 (m, 4 1/2 H), 2.48-2.58 (m, 1/2 H),
3.45-3.50 (dd, J=11 Hz, 5 Hz, 1/2 H), 3.55-
3.75 (m, 2 1/2 H), 3.95-4.05 (m, 1 H), 4.17-
4.27 (m, 1 H), 4.95-5.10 (m, 1 H), 5.80-5.95
(m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.55-7.65 (m, 1
H), 7.90-7.95 (m, 2 H)

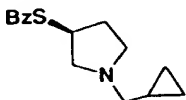
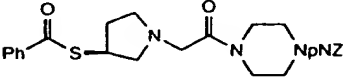
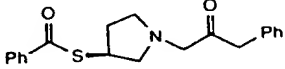
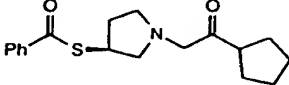
製造例 86~92

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて種々のハロゲン化化合物を用いた他は同様にして、各々対応する3-ベンゾイルチオピロリジン誘導体を得た。

得られた化合物の物性データを表 21 および表 22 示す。

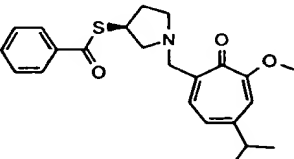
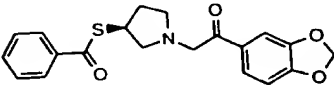
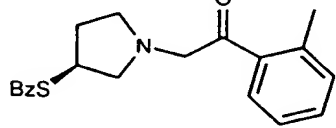
<113>

表 2 1

構 造 式	N	M	R
8 6	(CDCl ₃) 0.13(2H,m), 0.50(2H,m), 0.90-0.95 (1H,m), 1.85-1.93(1H,m), 2.31-2.53 (3H,m), 2.62-2.70(2H,m), 2.75-2.81 (1H,m), 3.16(1H,dd, J=7Hz, 10Hz), 4.10-4.17(1H,m), 7.44(2H,dd, J=8Hz, 8Hz), 7.56(1H,m), 7.94(2H,dd, J=1Hz, 7Hz)		
			
8 7	(CDCl ₃) 1.85-1.96(1H,m), 2.42-2.53(1H,m), 2.61-2.69(1H,m), 2.70-2.77(1H,m), 2.80-2.89(1H,m), 3.12(1H,dd, J=7.0 and 9.9Hz), 3.37(2H,s), 3.48-3.69 (8H,m), 4.10-4.18(1H,m), 5.24(2H,s), 7.42-7.61(5H,m), 7.90-7.95(2H,m), 8.20-8.25(2H,m)		
			
8 8	(CDCl ₃) 1.85-1.96(1H,m), 2.41-2.53(1H,m), 2.61-2.69(1H,m), 2.70-2.75(1H,m), 2.77-2.83(1H,m), 3.13(1H,dd, J=7.2 and 10.0Hz), 3.38(1H,dd, J=17.1Hz), 3.42(1H,dd, J=17.1Hz), 3.75(2H,s), 4.09-4.18(1H,m), 7.21-7.28(2H,m), 7.30-7.37(2H,m), 7.42-7.47(2H,m), 7.54-7.60(1H,m), 7.91-7.96(2H,m)		
			
8 9	(CDCl ₃) 1.56-1.87(8H,m), 1.88-1.98(1H,m), 2.43-2.54(1H,m), 2.68-2.76(2H,m), 2.79-2.87(1H,m), 2.91-3.00(1H,m), 3.19(1H,dd, J=7.3 and 9.9Hz), 3.43(1H,d, J=17.4Hz), 3.48(1H,d, J=17.4Hz), 4.10-4.19(1H,m), 7.41- 7.47(2H,m), 7.53-7.59(1H,m), 7.92- 7.96(2H,m)		
			

<114>

表 2 2

構 造 式	N M R
<p>9 0</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.28(6H,d,J=7Hz),1.85-1.98(1H,m), 2.43-2.56(1H,m),2.66-2.75(2H,m), 2.82-2.91(2H,m),3.15(1H,dd, J=7Hz,10Hz),3.81(2H,s),3.94(3H,s), 4.11-4.22(1H,m),6.71(1H,s),6.86 (1H,d,J=10Hz),7.45(2H,dd,J=7Hz,9Hz), 7.54-7.60(1H,m),7.72(1H,d,J=9Hz), 7.94(2H,d,J=9Hz)</p>
<p>9 1</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.90-1.96(1H,m),2.47-2.53(1H,m), 2.76-2.82(2H,m),2.86-2.91(1H,m), 3.27(1H,dd,J=7Hz,10Hz),3.91 (2H,d,J=3Hz),4.16-4.20(1H,m), 6.02(2H,s),6.84(1H,d,J=8Hz), 7.43(2H,dd,J=7Hz,7Hz),7.48 (1H,d,J=2Hz),7.55(1H,dd,J=7Hz,7Hz), 7.62(1H,dd,J=2Hz,8Hz), 7.93(2H,d,J=8Hz)</p>
<p>9 2</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.90-2.00(m,1H),2.50(s,3H),2.50-2.55 (m,1H),2.80-2.95(m,3H),3.28-3.35 (m,1H),3.90(d,2H,J=8Hz),4.15-4.25 (m,1H),7.20-7.30(m,2H),7.37 (t,1H,J=7Hz),7.40-7.50(m,2H), 7.56(t,1H,J=6Hz),7.63(d,1H,J=7Hz), 7.92(d,2H,J=7Hz)</p>

製造例 93

<115>

(S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタン - 1 - イル) ピロリジンの合成 :

(S) - 2 - [[3 - (3 - ベンゾイルチオピロリジン - 1 - イル) プロパン] - 1 - イル] - 2 - フェニル - 1,3 - ジオキソラン 484 mg (1.21 mmol) のメタノール 10 ml および 10% 塩酸水溶液 10 ml の混合溶液を室温にて 3 時間攪拌した後、塩化メチレンを加え、抽出した。有機層を無水芒硝にて乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって、黄色油状物として標記化合物の塩酸塩 424 mg (収率 90%) を得た。

NMR (CDCl₃) :

2.31 - 2.36 (3H, m), 2.73 (1H, m), 3.25 - 3.31 (4H, m), 3.31 - 3.71 (3H, m), 4.11 (1H, brs), 4.35 (1H, t, J = 7 Hz), 7.43 - 7.47 (3H, m), 7.52 - 7.62 (2H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 7.90 (2H, d, J = 7 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8 Hz)

製造例 94

(S) - 3 - ベンゾイルチオ - N - シクロペンタニルピロリジンの合成 :

(S) - 3 - ベンゾイルチオピロリジン・トリフルオロ酢酸塩 0.32 g (1 mmol) をメタノール 4.7 ml に溶かし、水冷下、シクロペンタノン 83 μ l (0.94 mmol) および NaBH₃CN 43 mg (95%, 0.065 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にあけ、有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385 15 ml, 酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2) で精製し、黄色油状物として標記化合物 0.19 g (収率 69%) を得た。

NMR (CDCl₃) :

1.45 - 1.80 (8H, m), 1.80 - 1.95 (1H, m), 2.40 - 2.80 (4H, m), 3.15 - 3.25 (1H, m), 4.10 - 4.20

(1 H, m), 7.40 – 7.50^{<116>} (2 H, m), 7.52 – 7.60 (1 H, m), 7.94 (2 H, d, J = 10 Hz)

製造例 95

(S) – 3 – ベンゾイルチオ – N – (インダン – 2 – イル) ピロリジンの合成 :

製造例 94 において、(S) – 3 – ベンゾイルチオピロリジン・トリフルオロ酢酸塩 643 mg (2 mmol)、シクロペンタノンに代えて2-インダノン 264 mg (2 mmol) を用いた他は、同様にして標記化合物 345 mg (収率 53%) を得た。

NMR (CDCl₃) :

1.87 – 1.95 (1 H, m), 2.45 – 2.53 (1 H, m), 2.66 – 2.71 (2 H, m), 2.78 – 2.82 (1 H, m), 2.88 – 2.95 (2 H, m), 2.98 – 3.18 (2 H, m), 3.12 – 3.28 (2 H, m), 4.11 – 4.18 (1 H, m), 7.10 – 7.18 (4 H, m), 7.43 (2 H, dd, J = 8 Hz, 8 Hz), 7.55 (1 H, dd, J = 7 Hz, 9 Hz), 7.94 (2 H, d, J = 7 Hz)

製造例 96

1 – シクロプロピル – 3 – ヒドロキシピロリジンの合成 :

製造例 35 において、1,4 – ジブロモブタン – 2 – オール 2.3 g (10 mmol) を用い、アニリンに代えてシクロプロピルアミン 0.68 g (12 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 0.78 g (収率 60%) を得た。

NMR (CDCl₃) :

0.50 – 0.60 (m, 2 H), 0.65 – 0.78 (m, 2 H), 1.80 – 2.00 (m, 2 H), 2.18 – 2.25 (m, 1 H), 2.75 – 3.00 (m, 3 H), 3.08 – 3.15 (m, 1 H), 4.40 – 4.45 (m, 1 H)

<117>

製造例 97

3-アセチルチオ-1-シクロプロピルピロリジンの合成:

製造例 36 において、3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジンに代えて、1-シクロプロピル-3-ヒドロキシピロリジン 139 mg (1.0 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 29 mg (収率 58%) を得た。

NMR (CDCl₃):

0.35-0.45 (m, 4H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H)

製造例 98

(S)-3-ベンゾイルチオ-1-(1-メトキシイミノ-1-フェニルエチル)ピロリジンの合成:

(R)-3-ベンゾイルチオ-1-フェナシルピロリジントリフルオロ酢酸塩 325 mg (1.0 mmol)、メトキシアミン 251 mg (3.0 mmol) および酢酸カリウム 294 mg (3.0 mmol) のメタノール 30 ml 溶液を終夜攪拌し、塩化メチレンにて希釈した後水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 124 mg (収率 35%) を得た。

NMR (δ ppm, CDCl₃):

1.16-1.18 (1H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J = 7 Hz, 10 Hz), 3.76 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.02 (1H, m), 7.33-7.36 (3H, m), 7.42 (2H, dd, J = 7 Hz, 10 Hz), 7.52 (1H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 7.90 (2H, m)

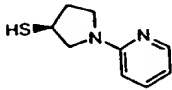
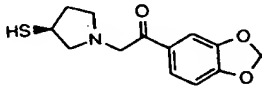
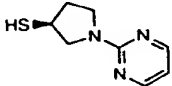
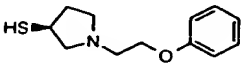
製造例 99~113

製造例 4 6 において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジン^{<118>}に代えて種々の 3-ベンゾイルチオピロリジン誘導体および 3-アセチルチオピロリジン誘導体を用いた他は同様にして、各々対応する 3-メルカプトピロリジン誘導体を得た。

得られた 3-メルカプトピロリジン誘導体の物性データを表 2 3 ~ 2 6 に示す。

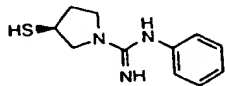
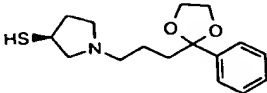
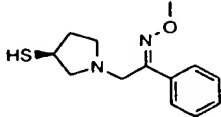
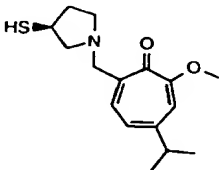
<119>

表 2 3

構 造 式	N	M	R
<p>9 9</p> 	(CDCl ₃)		1.95-2.03(1H,m), 2.39-2.47(1H,m), 3.39(1H,dd,J=6Hz,11Hz), 3.46-3.60 (2H,m), 3.64-3.69(1H,m), 3.89 (1H,dd,J=7Hz,11Hz), 6.34(1H,d,J= 8Hz), 6.54(1H,dd,J=5Hz,7Hz), 7.41-7.46(1H,m), 8.15(1H,dd,J= 1Hz,5Hz)
<p>1 0 0</p> 	(CDCl ₃)		1.76-1.89(1H,m), 2.37-2.43(1H,m), 2.53(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 2.76-2.80 (1H,m), 2.85-2.92(1H,m), 3.25 (1H,dd,J=7Hz,10Hz), 3.44-3.57 (1H,m), 3.88(2H,s), 6.03(2H,s), 6.84(1H,d,J=8Hz), 7.47(1H,d,J= 2Hz), 7.61(1H,dd,J=2Hz,8Hz)
<p>1 0 1</p> 	(CDCl ₃)		1.91-2.06(1H,m), 2.38-2.48(1H,m), 3.46-3.68(3H,m), 3.75-3.85(1H,m), 3.94-4.04(1H,m), 6.50(1H,dd,J= 5Hz,5Hz), 8.32(2H,d,J=5Hz)
<p>1 0 2</p> 	(CDCl ₃)		1.72-1.79(1H,m), 2.35-2.40(1H,m), 2.49(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 2.70-2.95 (4H,m), 3.19(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 3.37(1H,brs), 4.09(2H,t,J=6Hz), 6.92(3H,m), 7.26(2H,m)

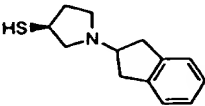
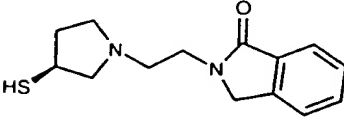
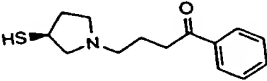
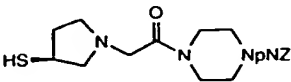
<120>

表 2 4

構 造 式	N M R
<p>1 0 3</p> 	<p>(CDCl₃) 1.95-1.97(1H,m), 2.38-2.42(1H,m), 3.35(1H,m), 3.48-3.53(2H,m), 3.63-3.68(1H,m), 3.86-3.90(1H,m), 6.90-6.97(3H,m), 7.24-7.27(2H,m)</p>
<p>1 0 4</p> 	<p>(CDCl₃) 1.56(2H,m), 1.81-1.91(1H,m); 1.92-1.95(2H,m), 2.30-2.71 (5H,m), 3.02(1H,m), 3.33(1H,m), 3.76(2H,brs), 4.00(2H,brs), 4.09(1H,m), 7.55(5H,m)</p>
<p>1 0 5</p> 	<p>(CDCl₃) 1.66-1.73(1H,m), 2.27-2.33(1H,m), 2.44(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 2.63-2.69 (2H,m), 3.04(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 3.26(1H,m), 3.76(2H,s), 3.97(3H,s), 7.34(3H,m), 7.75 (2H,m)</p>
<p>1 0 6</p> 	<p>(CDCl₃) 1.28(6H,d,J=7Hz), 1.78(1H,m), 1.86(1H,m), 2.39(1H,m), 2.56(1H,dd,J=6Hz,10Hz), 2.69-2.87(2H,m), 3.05(1H,dd,J= 7Hz,10Hz), 3.37(1H,m), 3.77 (2H,d,J=3Hz), 3.93(3H,s), 6.70(1H,s), 6.84(1H,d,J=9Hz), 7.67(1H,d,J=10Hz)</p>

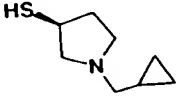
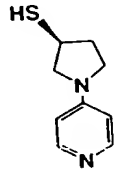
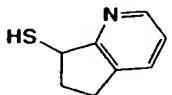
<121>

表 25

構 造 式	N	M	R
107	(CDCl ₃)		
	1.73-1.87(2H,m), 2.38-2.49(2H,m), 2.65-3.20(7H,m), 3.36-3.45(1H,m), 7.11-7.18(4H,m)		
108	(CDCl ₃)		
	1.69-1.78(1H,m), 2.30-2.39(1H,m), 2.49(1H,dd,J=6Hz,9Hz), 2.69-2.82(5H,m), 3.07(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 3.31-3.37(1H,m), 3.68-3.78(2H,m), 4.50(2H,d,J=3Hz), 7.42-7.53(3H,m), 7.84(1H,d,J=7Hz)		
109	(CDCl ₃)		
	1.81(1H,m), 1.92-1.96(3H,m), 2.41(1H,m), 2.53-2.64(4H,m), 3.02(2H,d,J=7Hz), 3.30(1H,m), 4.09(1H,m), 7.45(2H,m), 7.55(1H,m), 7.96(2H,m)		
110	(CDCl ₃)		
	1.72-1.81(1H,m), 1.83(1H,d,J= 7.1Hz), 2.33-2.45(1H,m), 2.52-2.59(1H,m), 2.63-2.71 (1H,m), 2.75-2.82(1H,m), 3.00-3.08(1H,m), 3.31-3.65(11H,m), 5.24(2H,s), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 8.22(2H,d,J=8.8Hz)		

<122>

表 2 6

構 造 式	N M R
<p>1 1 1</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>0.12(2H,t,J=5Hz),0.50(2H,t,J=5Hz), 0.89(1H,m),1.73(1H,m), 2.32-2.39(4H,m),2.61(1H,m), 2.79(1H,m),3.17(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 3.40(1H,m)</p>
<p>1 1 2</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>2.05-2.11(m,1H),2.45-2.55(m,1H), 3.27-3.33(m,1H),3.41-3.50(m,1H), 3.57-3.67(m,1H),3.75-3.82(m,1H), 4.15-4.25(m,1H),6.45(d,J=7Hz,2H), 8.31(d,J=7Hz,2H)</p>
<p>1 1 3</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>2.00-2.10(m,1H),2.19(d,J=5Hz,1H), 2.60-2.70(m,1H),2.86-2.96(m,1H), 3.05-3.15(m,1H),4.45-4.50(m,1H), 7.09(dd,J=7Hz,5Hz,1H), 7.52(d,J=7Hz,1H), 8.43(d,J=5Hz,1H)</p>

<123>

実施例 1

6,6-ジブロモベニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステル
の合成:

乾燥酢酸エチル 200 ml の 6,6-ジブロモベニシラン酸 29.5 g (0.082 mol) の溶液に、アルゴン気流下、 -10°C で、ピリジン 16.6 ml (0.205 mol) を加え、さらに 2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート 22.6 ml (0.164 mol) を 20 分間かけて加えた。

50 分後、反応混合物を酢酸エチル 200 ml に注下し、水 200 ml、飽和硫酸水素カリウム水溶液 100 ml、5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml および飽和食塩水 100 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 250 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと酢酸エチル-ヘキサン (1:15, V/V) より標記化合物 30.7 g (収率 76%) を黄色固形物として得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.55 (3H, s), 1.67 (3H, s), 4.68 (1H, s), 4.80 (2H, s), 5.84 (1H, s)

実施例 2

6-ブロモ-6-((S,R)-1-ヒドロキシプロピル)ベニシラン酸
2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび 6-ブロモ-6-((R)-
1-ヒドロキシプロピル)ベニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチル
エステルの合成:

乾燥塩化メチレン 100 ml 中の 6,6-ジブロモベニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステル 30.1 g (0.061 mol) の溶液にアルゴン気流下 -78°C で、2.83 M メチルプロモマグネシウムエーテル溶液 22.0 ml (0.062 mol) を 8 分間かけて加え、さらに塩化メチレン 20 ml 中のプロピオンアルデヒド 4.29 g (0.074 mol) を 7 分間かけて加えた。
30 分後、反応混合物に 0.1 M-リン酸緩衝液 (pH 7.0) 100 ml を加

え、次いで室温とし、水 200 ml および塩化メチレン 400 ml を加え、セライトで不溶物を除去した。

有機層をとり、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 300 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5, V/V) で溶出される極性が小さいほうのフラクションから目的とした (S) -ヒドロキシプロピル体を含む異性体のアルドール付加体の混合物の淡黄色油状物 ((S) -ヒドロキシプロピル体 : (R) -ヒドロキシプロピル体 = 1 : 3 の混合物) 16.75 g (収率 58%) を得た。また、極性が大きいほうのフラクションからは (R) -ヒドロキシプロピル体の白色固形物 6.24 g (収率 22%) を得た。

NMR : δ (CDCl₃)

((S) -ヒドロキシプロピル体と (R) -ヒドロキシプロピル体の異性体混合物として)

[1.05 (t, J = 7 Hz), 1.07 (t, J = 7 Hz)] (3H), 1.4 - 1.95 (2H, m), [1.55 (s), 1.57 (s)] (3H), [1.70 (s), 1.71 (s)] (3H), [2.23 (d, J = 5 Hz), 2.32 (d, J = 5 Hz)] (1H), [3.86 (dt, J = 3 Hz, 5 Hz), 3.97 (ddd, J = 4 Hz, 7 Hz, 9 Hz)] (1H), [4.64 (s), 4.65 (s)] (1H), 4.7 - 4.85 (2H, m), [5.52 (s), 5.63 (s)] (1H)

実施例 3

(5R, 6R) - 6 - (1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチルエステルおよび

(5R, 6R) - 6 - (1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2 - ジクロロエチルエステルの混合物の合成 :

乾燥ベンゼン 150 ml 中の 6-ブロモ-6 - ((S, R) - 1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチルエステルおよび 6-ブロモ-6 - ((R) - 1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2 - トリク

クロロエチルエステルの混合物 16.75 g (^{<125>}0.036 mol) の溶液に室温で水素化トリブチルスズ 19.9 ml (0.074 mol) を加え、アルゴン気流下、95-105℃に2時間30分間加熱した後室温とした。

14時間後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をアセトニトリル 200 ml に溶解し、ヘキサン 200 ml で3回洗浄した。アセトニトリル層の溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 100 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, V/V) より、標記化合物の混合物として淡黄色油状物 12.84 g (収率97%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.9-1.1 (3H, m), 1.45-1.8 (2H, m), [1.57 (s), 1.58 (s)] (3H), [1.72 (s), 1.74 (s)] (3H), 2.65 (1H, d, J=2 Hz), [3.59 (dd, J=4 Hz, 9 Hz), 3.65 (dd, J=4 Hz, 9 Hz)] (1H), 4.0-4.2 (1H, m), 4.4-4.6 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 4.53 (s), 4.57 (s) (1H), 4.72 (d, J=12 Hz; CO₂CH₂CCl₃), 4.85 (d, J=12 Hz; CO₂CH₂CHCCl₃), [5.42 (d, J=5 Hz), 5.48 (d, J=5 Hz)] (1H), 5.87 (t, J=5 Hz; CO₂-CH₂CHCl₂)

実施例 4

(5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび

(5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物の合成:

乾燥ジメチルホルムアミド 50 ml 中の (5R,6R)-6-(1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルと (5R,6R)-6-(1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 8.18 g (0.022 mol) の溶液に、アルゴン気流下、室温

で t -ブチルジメチルクロロシラン ^{<126>} 5.17 g (0.034 mol) を加え、続いて、トリエチルアミン 4.16 ml (0.030 mol) および 4-ジメチルアミノピリジン (少量) を加えた。

14 時間後、反応混合物をジエチルエーテル 250 ml に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 250 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 250 ml および飽和食塩水 250 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 125 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:20, V/V) より、標記化合物の混合物として淡黄色油状物 9.94 g (収率 93%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃),

(標記化合物の混合物として)

0.06 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.8-1.0 (3H, m),
0.90 (9H, s), 1.4-1.65 (2H, m), [1.50 (s), 1.57
(s)] (3H), [1.69 (s), 1.73 (s)] (3H), 3.65-
3.8 (1H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 4.4-4.6 (m; CO₂-
CH₂CHCl₂), [4.48 (s), 4.52 (s)] (1H), 4.71
(d, J = 12 Hz; CO₂CH₂CCl₃), 4.84 (d, J = 12 Hz;
CO₂CH₂CCl₃), 5.25-5.45 (1H, m), 5.86 (t, J = 5
Hz; CO₂CH₂CHCl₂)

実施例 5

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-
-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソ
アゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2,2-トリク
ロロエチルエステルおよび

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-
-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソ
アゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2-ジクロロエ
チルエステルの混合物の合成:

乾燥塩化メチレン 55 ml 中の ^{<127>}(5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルと (5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 13.98 g (0.029 mol) の溶液に、アルゴン気流下、0℃でm-クロロ過安息香酸 5.06 g (0.029 mol) を加えた。

20分後、反応混合物を酢酸エチル 250 ml で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 250 ml で2回、飽和食塩水 150 ml で1回順次洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより無色油状物を得た。得られた残渣のトルエン 250 ml 溶液に室温で2-メルカプトベンゾチアゾール 4.91 g (0.029 mol) を加え、アルゴン気流下2時間30分間加熱還流した。反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 250 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと標記化合物の混合物 18.64 g (収率99%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.05-0.25 (6H, m), 0.8-1.05 (12H, m), 1.75-2.2 (5H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 4.4-4.7 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 4.7-4.9 (m; CO₂CH₂CCl₃), 4.95-5.3 (3H, m), 5.4-5.55 (1H, m), 5.8-5.9 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 7.3-7.5 (2H, m), 7.8-8.0 (2H, m)

実施例 6

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3

<128>
 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-オキソ
 アゼチジン-1-イル] - 3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジクロロエ
 チルエステルの混合物の合成:

乾燥塩化メチレン 60 ml 中の 2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび 2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 19.29 g (0.030 mol) の溶液に室温でトリエチルアミン 0.49 ml (3.5 mmol) を加えた。

1時間30分後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 250 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, V/V) より、二重結合異性化体の 2,2,2-トリクロロエチルエステルと 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物の暗黄色油状物 16.96 g (収率 88%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.05 - 0.25 (6H, m), 0.8 - 1.1 (12H, m), 1.75 - 2.2 (8H, m), 3.85 - 3.9 (1H, m), 4.15 - 4.3 (1H, m), 4.45 - 4.9 (m; CO₂CH₂CHCl₂, CO₂CH₂CCl₃), 5.55 - 5.7 (1H, m), 5.7 - 5.8 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.75 - 7.95 (2H, m)

実施例 7

2-[(3R,4R)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-4-イルジチオ] ベンゾチアゾールの合成:

酢酸エチル 120 ml 中の 2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール

^{<129>}
 -2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルと2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 2.95 g (4.54 mmol) の溶液に-78℃でオゾンを経バブリングさせた。1時間40分後、バブリングを終了し、ジメチルスルフィド 10 ml (0.136 mol) を加えた。反応混合物中の溶媒を減圧下留去することにより、イミド体の黄色油状物を得た。

メタノール 75 ml 中のイミド体の溶液に室温でシリカゲル 20 g および水 7.5 ml を加えた。1時間30分後、反応混合物中のシリカゲルを濾別した後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 100 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, V/V) により溶出されるフラクションから目的とした (S)-シリルオキシプロピル体を含む異性体の混合物の白色固形物 0.80 g (収率40%; (S)-シリルオキシプロピル体:(R)-シリルオキシプロピル体=1:2) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(1'S体、1'R体混合物として)

[0.14 (s), 0.16 (s)] (3H, s), [0.16 (s), 0.19 (s)] (3H), 0.95 (9H, s), [0.98 (t, J=7 Hz), 0.99 (t, J=7 Hz)] (3H), 1.7-2.1 (2H, m), 3.7-3.85 (1H, m), 4.1-4.25 (1H, m), [5.12 (d, J=5 Hz), 5.18 (d, J=5 Hz)] (1H), [6.54 (bs), 6.70 (bs)] (1H), 7.3-7.5 (2H, m), 7.75-7.95 (2H, m)

実施例 8

(5R, 6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオベネム-3-カルボン酸 アリルエス

<130>

テルの合成：

実施例 7 で得た 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (1 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - オキソアゼチジン - 4 - イルジチオ] ベンゾチアゾール 0.80 g (1.82 mmol ; (S) - シリルオキシプロピル体 : (R) - シリルオキシプロピル体 = 1 : 2) の乾燥塩化メチレン 8.7 ml の溶液に、アルゴン気流下、0℃でアリルオキサリルクロリド 315 μ l (2.63 mmol) およびトリエチルアミン 330 μ l (2.36 mmol) を加えた。

15 分後、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、イミド体の青褐色油状物を得た。

乾燥テトラヒドロフラン 79 ml 中のメチルチオメチレントリフェニルホスホニウムクロリド 1.61 g (4.5 mmol) の懸濁液にアルゴン気流下室温で 1.6 N n - ブチルリチウムヘキサン溶液 2.28 ml (3.65 mmol) を加えた。得られた溶液を 25 分後、-25℃に冷却し、これに蒸留テトラヒドロフラン 40 ml に溶解した先に得られたイミド体を加えた。3 時間後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、(5 R , 6 R) - 6 - ((S) - 1 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル及び (5 R , 6 R) - 6 - ((R) - 1 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの混合物の淡黄色油状物 416.3 mg (収率 53 % ; (S) - シリルオキシプロピル体 : (R) - シリルオキシプロピル体 = 1 : 1) および (5 R , 6 R) - 6 - ((R) - 1 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの淡黄色油状物 189.0 mg (収率 24 %) を得た。

NMR : δ (C D C l ₃)

((S) - シリルオキシプロピル体)

0.11 (6H, s), 0.88 (¹³¹9H, s), 0.98 (3H, t, J = 7 Hz),
 1.7 - 1.9 (2H, m), 2.55 (3H, s), 4.06 (1H, dd, J = 4
 Hz, 9 Hz), 4.24 (1H, dt, J = 4 Hz, 9 Hz), 4.3 - 4.4
 (1H, m), 4.6 - 4.85 (2H, m), 5.24 (1H, dd, J = 1 Hz,
 11 Hz), 5.42 (1H, dd, J = 1 Hz, 17 Hz), 5.71 (1H,
 d, J = 4 Hz), 5.85 - 6.05 (1H, m)

実施例 9

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオ
 キシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 ア
 リルエステルの合成:

乾燥塩化メチレン 14 ml 中の (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert
 - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボ
 ン酸 アリルエステル 203 mg (0.47 mmol) の溶液にアルゴン気流下
 - 45 °C で m - クロロ過安息香酸 91 mg (0.53 mmol) を加えた。

1 時間後、反応混合物を酢酸エチル 100 ml に注下し、飽和炭酸水素ナトリ
 ウム水溶液 50 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄した。有機層を無
 水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 10 g を用
 いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、標記化合物 148 mg (収率 70
 %) を淡黄色油状物として得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(スルホキシドに関する異性体の混合物として)

0.13 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.99 (3H, t, J = 7
 Hz), 1.7 - 1.9 (2H, m), [2.95 (s), 2.97 (s)] (3
 H), 4.1 - 4.2 (1H, m), 4.3 - 4.45 (1H, m), 4.6 -
 4.85 (2H, m), 5.30 (1H, dd, J = 1 Hz, 11 Hz), 5.42
 (1H, dd, J = 1 Hz, 17 Hz), [5.76 (d, J = 4 Hz),
 5.91 (d, J = 4 Hz)] (1H), 5.8 - 6.0 (1H, m)

<132>

実施例 10

(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)

チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 アリルエステルの合成:

乾燥ジメチルホルムアミド 10 ml 中の (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステル 148 mg (0.33 mmol) の溶液にアルゴン気流下 - 45 °C で乾燥ジメチルホルムアミド 5 ml 中のジイソプロピルエチルアミン 65 μ l (0.37 mmol) および乾燥ジメチルホルムアミド 5 ml 中の 1-アリルオキシカルボニル 3-メルカプトピロリジン 103 mg (0.55 mmol) を加えた。

15 分後、反応混合物を酢酸エチル 200 ml に希釈し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 100 ml、水 100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml 及び飽和食塩水 100 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 10 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, V/V) より、極性が大きいフラクションから (5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 アリルエステルの一方の異性体 (A) の淡黄色油状物 95.1 mg (収率 50%) を得た。

極性が小さいフラクションからは (5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 アリルエステルのもう一方の異性体 (B) の淡黄色油状物 49.5 mg (収率 26%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(異性体 A)

0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.98

(3H, t, J = 7 Hz), 1.7 - 1.9 (1H, m), 1.9 - 2.15 (1H,

m), 2.15 - 2.3 (1H, m), 2.3 - 2.5 (1H, m), 3.4 - 3.7

(3 H, m), 3.7 - 3.8 (1 H, m)^{<133>}, 3.8 - 3.95 (1 H, m),
 4.05 - 4.2 (1 H, m), 4.3 - 4.4 (1 H, m), 4.5 - 4.9 (4
 H, m), 5.15 - 5.5 (4 H, m), 5.73 (1 H, d, J = 9 Hz),
 5.85 - 6.05 (2 H, m)

NMR: δ (CDCl₃)

(異性体 B)

0.12 (6 H, s), 0.88 (9 H, s), 0.98 (3 H, t, J = 7 Hz),
 1.7 - 1.95 (2 H, m), 1.95 - 2.2 (1 H, m), 2.2 - 2.5
 (1 H, m), 3.4 - 3.7 (3 H, m), 3.8 - 3.95 (2 H, m),
 4.05 - 4.15 (1 H, m), 4.3 - 4.4 (1 H, m), 4.55 - 4.85
 (4 H, m), 5.2 - 5.5 (4 H, m), 5.72 (1 H, d, J = 5 Hz),
 5.85 - 6.05 (2 H, m)

実施例 11

(5 R, 6 R) - 2 - (1 - アリルオキシカルボニル - 4 - ピペリジン)
 チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピ
 ル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

実施例 10 と同様にして、(5 R, 6 R) - 2 - メチルスルフィニル - 6 -
 ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カ
 ルボン酸 アリルエステル及び (5 R, 6 R) - 2 - メチルスルフィニル - 6 -
 ((R) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カ
 ルボン酸 アリルエステルの混合物 146 mg (0.33 mmol; (S) - シ
 リルオキシプロピル体: (R) - シリルオキシプロピル体 = 4:3) より 1 -
 アリルオキシカルボニル 4 - メルカプトピペリジンを作用させて S - シリルオキ
 シプロピル体のペネム (2 - ピペリジンチオ体) の淡黄色油状物 102.8 mg
 (収率 54%) 及び (R) - シリルオキシプロピル体のペネム (2 - ピペリジン
 チオ体) の淡黄色油状物 49.6 mg (収率 26%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

((S) - シリルオキシプロピル体)

0.11 (3H, s), 0.11 (¹³C, s), 0.88 (9H, s), 0.97 (3H, t, J = 7 Hz), 1.45 - 1.75 (2H, m), 1.75 - 1.9 (1H, m), 1.9 - 2.2 (2H, m), 2.85 - 3.15 (2H, m), 3.3 - 3.45 (1H, m), 4.0 - 4.2 (3H, m), 4.3 - 4.4 (1H, m), 4.55 - 4.85 (4H, m), 5.15 - 5.45 (4H, m), 5.69 (1H, d, J = 4 Hz), 5.85 - 6.05 (2H, m)

実施例 12

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

乾燥テトラヒドロフラン 60 μ l 中の (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 39.3 mg (0.09 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で酢酸 31 μ l (0.54 mmol) および 1M テトラ - n - ブチルアンモニウムフロリドテトラヒドロフラン溶液 0.27 ml (0.27 mmol) を加えた。

21 時間後、反応混合物に酢酸エチル 50 ml を注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 25 ml、水 25 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 25 ml および飽和食塩水 25 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲル 10 g を用いてカラムクロマトグラフィを行なうと、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, V/V) より、標記化合物 21.4 mg (収率 74%) を無色油状物として得た。

NMR : δ (CDCl₃)

1.04 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5 - 1.7 (2H, m), 1.79 (1H, d, J = 5 Hz), 1.9 - 2.1 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J = 4 Hz, 11 Hz), 4.0 - 4.2 (1H, m), 4.6 - 4.9 (2H, m), 5.24 (1H, dd, J = 1 Hz, 11 Hz), 5.41 (1H, dd, J = 1 Hz, 17 Hz), 5.73 (1H, d, J = 4 Hz), 5.85 - 6.05 (1H, m)

<135>

実施例 13

(5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)

チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸

アリルエステル(異性体A)の合成:

実施例12と同様にして、(5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(実施例10で得た異性体A) 95.1 mg (0.17 mmol)より標記化合物の無色油状物 44.9 mg (収率59%)を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.04 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.80 (1H, d, J = 2 Hz), 1.9-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 3.4-3.7 (3H, m), 3.92 (1H, dd, J = 4 Hz, 10 Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.5-4.85 (4H, m), 5.15-5.5 (4H, m), 5.76 (1H, d, J = 4 Hz), 5.85-6.05 (2H, m)

実施例 14

(5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)

チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸

アリルエステル(異性体B)の合成:

実施例12と同様にして、(5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸アリルエステル(実施例10で得た異性体B) 49.5 mg (0.09 mmol)より標記化合物の無色油状物 34.4 mg (収率87%)を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (3H, t, J = 7 Hz), 1.45-1.65 (2H, m), 1.65-

1.8 (1 H, b s), 1.9 - 2.2^{<136>} (1 H, m), 2.3 - 2.5 (1 H, m),
 3.4 - 3.7 (3 H, m), 3.8 - 4.0 (3 H, m), 3.8 - 4.0 (3 H,
 m), 4.0 - 4.2 (1 H, m), 4.5 - 4.85 (4 H, m), 5.15 -
 5.5 (4 H, m), 5.76 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.85 - 6.05 (2
 H, m)

実施例 15

(5 R, 6 R) - 2 - (1 - アリルオキシカルボニル - 4 - ピペリジン)
 チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸
 アリルエステルの合成:

実施例 12 と同様にして、(5 R, 6 R) - 2 - (1 - アリルオキシカルボニル - 4 - ピペリジン) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 101 mg (0.17 mmol) より標記化合物の淡黄色油状物 36.9 mg (収率 45%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.05 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.5 - 1.8 (3 H, m), 1.82 (1 H, d, J = 6 Hz), 1.9 - 2.25 (3 H, m), 2.9 - 3.2 (2 H, m),
 3.3 - 3.45 (1 H, m), 3.92 (1 H, dd, J = 11 Hz), 3.95 - 4.2 (3 H, m), 4.5 - 4.85 (4 H, m), 5.15 - 5.5 (4 H, m), 5.73 (1 H, d, J = 4 Hz), 5.85 - 6.05 (2 H, m)

実施例 16

(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル
 チオペネム - 3 - カルボン酸の合成:

乾燥塩化メチレン 150 μ l および乾燥酢酸エチル 450 μ l 混液中の (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 33.4 mg (0.11 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム 20.4 mg (0.12 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を蒸留瓶に移し、減圧で溶媒を除去した。残物をシリカゲルカラムで純化し、淡黄色油状物 10.5 mg (収率 31%) を得た。

mol)、テトラキストリフェニルホスフィン^{<137>}パラジウム 11.2 mg (0.01 mmol) およびトリフェニルホスフィン 12.8 mg (0.05 mmol) を加えた。

25分後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物を水 3 ml に溶解し、ジエチルエーテル 4 ml で洗浄した。水層を濾過し、HPLCにて精製し、標記化合物の白色固形物 8.9 mg (収率30%)を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5 - 1.7 (1H, m), 1.9 - 2.1 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J = 4 Hz, 6 Hz), 4.05 - 4.2 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 4 Hz)

IR ν_{\max} (NaCl):

1770, 1683 cm⁻¹

実施例 17

(5R, 6R) - 2 - (1-アリル-3-ピロリジン) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 (異性体 A) の合成:

乾燥塩化メチレン 350 μ l および乾燥テトラヒドロフラン 350 μ l 混液中の (5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル (実施例 13 で得た異性体 A) 44.9 mg (0.10 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で酢酸 31 μ l (0.54 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 26.4 mg (0.02 mmol) およびトリフェニルホスフィン 14.8 mg (0.06 mmol) を加えた。35分後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物を水 3 ml に溶解し、ジエチルエーテル 5 ml で洗浄した。

水層を濾過し、ODS-HPLCにより精製し、標記化合物の白色固形物 2.4 mg (収率61%)を得た。

NMR: δ (CD₃OD)

1.03 (3H, t, J = 7 Hz), ^{<138>}1.4 - 1.6 (1H, m), 1.8 - 2.1
 (2H, m), 2.45 - 2.65 (1H, m), 3.1 - 3.5 (3H, m),
 3.5 - 3.6 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 7 Hz), 3.85 - 4.1
 (3H, m), 5.4 - 5.6 (2H, m), 5.70 (1H, d, J = 3 Hz),
 5.85 - 6.05 (1H, m)

IR ν_{\max} (NaCl) :

1770, 1590, 1379 cm^{-1}

実施例 18

(5R, 6R) - 2 - (1-アリル-3-ピロリジン) チオ-6-
 ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 (異性体
 B) の合成 :

実施例 17 と同様にして、(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニ
 ル-3-ピロリジン) チオ-6-((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-
 3-カルボン酸 アリルエステル (実施例 14 で得た異性体 B) 34.4 mg (
 0.08 mmol) より標記化合物の白色固形物 17.2 mg (収率 61%) を
 得た。

NMR : δ (CD₃OD)

1.03 (3H, t, J = 7 Hz), 1.4 - 1.6 (1H, m), 1.8 - 2.15
 (2H, m), 2.45 - 2.7 (1H, m), 3.1 - 3.4 (2H, m), 3.4
 - 3.6 (2H, m), 3.6 - 3.85 (2H, m), 3.85 - 4.1 (3H,
 m), 5.4 - 5.6 (2H, m), 5.77 (1H, d, J = 4 Hz), 5.85
 - 6.05 (1H, m)

IR ν_{\max} (NaCl) :

1768, 1590, 1376 cm^{-1}

実施例 19

(5R, 6R) - 2 - (1-アリル-4-ピペリジン) チオ-6-((S)
 - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成 :

実施例 17 と同様にして、(5R, 6R)^{<139>} - 2 - (1 - アリルオキシカルボニル - 4 - ピペリジン) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 36.9 mg (0.08 mmol) より標記化合物の白色固形物 20.0 mg (収率 66%) を得た。

NMR: δ (CD₃OD)

1.03 (3H, t, J = 7 Hz), 1.4 - 1.6 (1H, m), 1.8 - 2.15 (3H, m), 2.15 - 2.3 (1H, m), 2.3 - 2.45 (1H, m), 2.8 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.5 (3H, m), 3.5 - 3.7 (2H, m), 3.8 - 4.0 (2H, m), 5.48 (1H, s), 5.53 (1H, d, J = 6 Hz), 5.70 (1H, d, J = 3 Hz), 5.95 - 6.15 (1H, m)

IR ν_{\max} (NaCl):

1766, 1585, 1378 cm⁻¹

実施例 20

2 - ((3R, 4R) - 4 - ベンゾイルチオ - 3 - (1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - オキソアゼチジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 2 - ブテン酸 2, 2 - ジクロロエチルエステルの合成:

(5R, 6R) - 6 - (1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベニシラン酸 2, 2 - ジクロロエチルエステル 467 mg (1 mmol) のアセトニトリル 4 ml 溶液に、AgCl 160 mg、ジアザビスクロウンデセン 180 μ l を室温にて順次加え、80 分間攪拌した。得られた溶液に、ベンゾイルクロリド 260 μ l を加え、すぐにエーテルで希釈後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥し有機層を減圧下留去して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製することにより、(1'R) 体および (1'S) 体の混合物 482 mg を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(2 種類の異性体混合物として)

[0.112 (s), 0.15 (s), ^{<140>}0.16 (s), 0.22 (s)] (6 H), 0.9-1.0 (m, 3 H), [0.94 (s), 0.97 (s)] (9 H), 2.02 (s, 3 H), [2.19 (s), 2.20 (s)] (3 H), 3.90-3.97 (m, 1 H), [4.0-4.08 (m), 4.2-4.3 (m)] (1 H), 4.45-4.55 (m, 1 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 6.08 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.55-7.65 (m, 1 H), 7.90-7.93 (m, 2 H)

実施例 21

(3R, 4R) - 4 - ベンゾイルチオ - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル - アゼチジン - 2 - オンの合成:

実施例 20 で得た化合物 482 mg (0.84 mmol) の酢酸エチル 20 ml 溶液に -78 °C にて 20 分間オゾンを吹き込んだ。ジメチルスルフィド 2 ml を同温度で加えた後、室温まで昇温した。減圧下溶媒を留去した後、メタノール 12 ml、シリカゲル 3 g、水 1.2 g を加え、30 分間攪拌し不溶物を濾別した後溶媒を留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 293 mg (収率 93%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

(2 種類の異性体混合物として)

0.25-0.20 (m, 6 H), [0.94 (s), 0.95 (s)] (1 H), 0.95-0.98 (t, 3 H), 7.45-7.5 (m, 2 H), 7.55-7.65 (m, 1 H), 7.90-7.95 (m, 2 H)

実施例 22

(5R, 6R) - 6 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル - 2 - フェニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

実施例 21 で得た化合物 293 mg (0.77 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に -20 °C にてアリルオキザリルクロリド 171 mg、トリエチルアミ

ン 160 μ l を順次滴下した。 10 分間攪拌後、有機層を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄した。

減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をキシレン 1.2 ml に溶解し、これにトリエチルフォスファイト 396 μ l を加え、80 $^{\circ}$ C にて 2 時間加熱した。キシレン 54 ml にて希釈した後、2 時間 30 分加熱還流した。溶媒を留去後フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 187 mg (53%) を得た。

NMR : δ (CDCl₃)

(2 種類の異性体混合物として)

0.08 – 0.15 (m, 6H), 0.15 – 1.05 (m, 12H), 1.55 – 1.90 (m, 2H), 3.85 – 4.15 (m, 1H), 4.35 – 4.7 (m, 3H), 5.1 – 5.2 (2H), [5.66 (d, J = 5 Hz), 5.80 (d, J = 4 Hz)] (1H), 5.7 – 5.9 (m, 1H), 7.35 – 7.52 (m, 5H)

実施例 23

(5R, 6R) – 6 – ((S) – 1 – ヒドロキシプロピル) – 2 – フェニルベネム – 3 – カルボン酸 アリルエステルの合成:

実施例 22 で得た化合物 187 mg (0.41 mmol) の THF 0.5 ml 溶液に、室温にて酢酸 100 μ l、テトラ – n – ブチルアンモニウムフルオリド (1M THF 溶液) 0.66 ml を順次滴下した。20 時間攪拌後、反応液を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄した。

減圧下溶媒を留去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を主に含むフラクション 15 mg (10%) を得た。

NMR : δ (CDCl₃)

1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.5 – 1.7 (m, 1H), 1.95 – 2.1 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10 Hz, 4 Hz, 1H), 4.21 (br. t, 1H), 4.5 – 4.7 (m, 2H), 5.1 – 5.25 (m, 2H), 5.7 –

5.85 (m, 1H), 5.80 (d, ^{<142>}J = 5 Hz, 1H), 7.35 - 7.5 (m, 5H)

実施例 24

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フェニルベネム - 3 - カルボン酸の合成:

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フェニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 15 mg を含む酢酸エチル - 塩化メチレン (210 μ l : 70 μ l) 混液に、トリフェニルフォスフィン 2 mg、2 - エチルヘキサン酸ナトリウム 7 mg およびテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 3 mg を加え、3 時間攪拌した。水 4 ml にて希釈後、エーテルにて水層を 2 回洗浄し、得られた水層を HPLC にて精製し、標記化合物 5 mg (収率 33%) を得た。

NMR: δ (CD₃OD)

1.00 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 2H), 5.88 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.35 - 7.55 (m, 5H)

IR (KBr):

1774 cm⁻¹

実施例 25

2 - ((3R, 4R) - 4 - (p - ブロモメチルベンゾイルチオ) - 3 - (1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル - 2 - オキソアゼチジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 2 - ブテン酸 2,2 - ジクロロエチルエステルの合成:

(5R, 6R) - 6 - (1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベニシラン酸 2,2 - ジクロロエチルエステル 1868 mg (4 mmol) と、酸クロリドとしての p - ブロモメチル安息香酸ブロミドを用い、実施例 20 と同様に反応を行い、標記化合物 1.78 g (80%) を得た。

<143>

NMR : δ (CDCl₃)

(2種類の異性体混合物として)

[0.11 (s), 0.15 (s), 0.16 (s), 0.22 (s)] (6H),
0.85-1.0 (m, 12H), 1.65-1.9 (m, 2H), 2.0 (s, 3H),
2.2 (s, 3H), 3.9-4.05 (m, 1H), 4.5 (s, 2H),
4.75-4.85 (m, 1H), 6.07 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.15
(d, J = 6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.90 (d, J
= 6 Hz, 2H)

実施例 26

(3R, 4R) - 4 - (p-ブロモメチル) ベンゾイルチオ - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル - アゼチジン - 2 -
オンの合成 :

実施例 25 で得た化合物 1780 mg (2.69 mmol) を用いて、実施例
21 と同様に反応させ、標記化合物 0.977 g (収率 76%) を得た。

NMR : δ (CDCl₃)

(2種類の異性体混合物として)

[0.83 (s), 0.88 (s), 0.14 (s)] (6H), 0.85-
0.93 (m, 12H), 1.6-1.9 (m, 2H), [3.75-3.95
(m), 3.92-3.97 (m)] (1H), 4.45 (s, 2H), 5.62
-5.65 (m, 1H), [6.1 (br.s), 6.15 (br.s)] (1
H), 7.45 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7 Hz, 2H)

実施例 27

(5R, 6R) - 2 - (p-ブロモメチルフェニル) - 6 - ((S) -
1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベネム - 3 - カ
ルボン酸 アリルエステルの合成 :

実施例 26 で得た化合物 646 mg (1.35 mmol) を用い、実施例 22
と同様に反応させ、標記化合物を主に含むフラクション 154 mg (収率 19%)

<144>

)を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

0.99-0.11 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.99 (t, J = 6 Hz, 3H), 1.6-1.9 (m, 2H), 4.12 (d, J = 7 Hz, 4H), 4.5 (s, 2H), 4.55-4.7 (m, 1H), 4.76-4.9 (m, 2H), 5.1-5.25 (m, 2H), 5.6-5.9 (m, 1H), 5.78 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H)

実施例 28

(5R, 6R) - 2 - (p-アセトキシメチルフェニル) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 アリルエステルの合成:

(5R, 6R) - 2 - (p-ブロモメチルフェニル) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 アリルエステルを含むフラクション 35 mg (0.06 mmol) を用い、実施例 23 と同様に反応させ、標記化合物 10 mg (収率 38%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.65-1.8 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (dd, J = 7 Hz, 4H, 1H), 4.15-4.3 (br. t, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 5.15-5.3 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H), 5.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H)

実施例 29

(5R, 6R) - 2 - (p-アセトキシメチルフェニル) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 28 で得た化合物 10 mg (0.02 mmol) を用いて、実施例 24 と同様に反応させ、標記化合物 2.5 mg (収率 25%) を得た。

NMR: δ (CD₃OD)

1.02 (t, J = 7 Hz, 3H), ^{<145>}1.5 - 1.65 (m, 1H), 1.8 - 2.0
 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 4.0 - 4.15 (m, 2H), 5.13
 (s, 2H), 5.86 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 27
 Hz, 8 Hz, 4H)

実施例 30

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (p -
 ビリジニウムメチルフェニル) ペネム - 3 - カルボキシラートの合成:

(5R, 6R) - 2 - (p - ブロモメチルフェニル) - 6 - ((S) - 1 - t
 ert - プロチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリ
 ルエステル 320 mg (0.54 mmol) の DMF 500 μ l 溶液に、ビリ
 ジン 160 μ l を室温にて加え、2 時間同温度にて攪拌した。減圧下、溶媒を
 留去した後、THF 0.5 ml に溶解し、室温にてテトラブチルアンモニウムフ
 ルオリド (1M THF 溶液 0.88 ml)、酢酸 130 μ l を順次滴下した。
 20 時間攪拌後、反応液を水 3 ml にて希釈し、エーテルにて水層を 2 回洗浄
 した。得られた水層を、HPLC にて精製した。

凍結乾燥後、得られた残渣の THF 溶液にトリフェニルフォスフィン 25 m
 g、酢酸 250 μ l、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 30 m
 g を加え、30 分間攪拌した。溶媒を留去した後、水 3 ml にて希釈し、エー
 テルにて水層を 2 回洗浄した後得られた水層を、HPLC にて精製し、標記化合
 物 48 mg (収率 22%) を得た。

NMR: δ (D₂O)

1.01 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.5 - 1.7 (m, 1H), 1.85 - 2.0
 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 10 Hz, 4 Hz, 1H), 4.15 -
 4.25 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.89 (d, J = 4 Hz, 1H),
 7.48 (q, J = 9 Hz, 4H), 8.08 (t, J = 6 Hz, 2H), 8.57
 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.9 (d, J = 6 Hz, 2H)

IR (KBr):

1768, 1604 cm⁻¹

<146>

実施例 31

(1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - フェニルチオアゼチジノンの合成:

クロロスルフォニルイソシアナート 9.87 ml のジエチルエーテル溶液 174 ml に、アルゴン雰囲気下、室温で 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-フェニルチオ-1-ペンテン 23.45 g のジエチルエーテル溶液 46 ml を加え、その温度で 4 時間攪拌した。これを -50℃ に冷却し、チオフェノール 19.3 ml、ついでピリジン 15.2 ml を加え、-20℃ で 30 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - フェニルチオアゼチジノンと (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) - 3 - (1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - フェニルチオアゼチジノンの混合物 (5 : 2) を 7.67 g (収率 29%) 得た。この混合物より再結晶で標記化合物を得た。

IR (KBr) :

3158, 1762 cm⁻¹

NMR : δ (CDCl₃)

7.42 - 7.52 (2H, m), 7.33 - 7.42 (3H, m), 6.03 (1H, s), 5.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.00 - 4.08 (1H, m), 3.14 (1H, t, J = 2.6 Hz), 1.45 - 1.67 (2H, m), 0.87 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s)

実施例 32

(1'R, 3R, 4R 及び 1'S, 3S, 4S) - 3 - (1'-tert-ブチ

ルジメチルシリルオキシプロピル)^{<147>} - 4 - アセトキシアゼチジノンの合成 :

酢酸 30 ml に (1' R, 3 S, 4 R 及び 1' S, 3 R, 4 S) - 3 - (1' - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - フェニルチオアゼチジノン 4.92 g (14 mmol) を溶かし、室温でこれに酢酸第 2 銅 - 水和物 2.00 g (10 mmol) を加え、100°C で 75 分間加熱した。反応物をセライト濾過した後、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチルで希釈し、水ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3.37 g (収率 80%) の無色結晶として標記化合物を得た。

IR (KBr) :

3170, 1780, 1748 cm⁻¹

NMR : δ (CDCl₃)

6.46 (1H, bs), 5.84 (1H, s), 4.01 - 4.10 (1H, m), 3.31 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.11 (3H, s), 1.53 - 1.68 (2H, m), 0.87 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s)

実施例 33

(3 S, 4 R) - 3 - ((R) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - [(R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) カルボニルチオ] アゼチジン - 2 - オン及び

(3 R, 4 S) - 3 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - [(R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) カルボニルチオ] アゼチジン - 2 - オンの合成 :

(R) - テトラヒドロ - 2 - フリルチオカルボン酸 1.19 g (9 mmol) に 1 N - 水酸化ナトリウム約 9 ml を加えて pH 9 - 10 とし、これに実施例 32 で得た化合物 1.81 g (6 mmol) のアセトン溶液 6 ml を加えて、50°C で攪拌した。

<148>

約10分後、反応液をpH 8-9に再調整し、更に、2時間加熱撹拌した。
酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1.79g（収率80%）の無色油状物として標記化合物を得た。

IR (KBr) :

3158, 1770, 1698 cm^{-1}

NMR : δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

6.28, 6.27 (1H, bs), 5.24, 5.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.43-4.52 (1H, m), 3.91-4.16 (3H, m), 3.30 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 2.6 Hz), 2.18-2.37 (1H, m), 1.85-2.18 (3H, m), 1.42-1.68 (2H, m), 0.89 (9H, s) 0.08 (6H, s)

実施例 34

(5S, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ-2-フラニル) ベネム - 3-カルボン酸 アリルエステルの合成 :

実施例33で得た化合物 1.49g (4 mmol) を塩化メチレン 2ml に溶かし、-20℃に冷却下、アリルオキサリルクロリド 0.99g (6.7 ml) の塩化メチレン溶液 1.6 ml を加え、ついでトリエチルアミン 0.69g (6.8 mmol) の塩化メチレン溶液 1.6 ml を加えて、その温度で1.5時間撹拌した。塩化メチレンで希釈し、水ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

トルエンを加え、減圧下溶媒を留去した後、キシレン 20 ml を加え3時間加熱還流した。ヘキサンで希釈し、得られた有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (5S, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチル

ルシリルオキシプロピル) - 2 - (^{<149>}(R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル及び (5R, 6S) - 6 - ((R) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの混合物 1.04 g (収率 58%) の黄色油状物を得た。

更に丁寧にシリカゲルクロマトグラフィーで混合物を精製することにより目的とする (5S, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 0.48 g を得た。

IR (film) :

2955, 1790, 1707 cm⁻¹

NMR : δ (CDCl₃)

5.84 - 6.02 (1H, m), 5.58 (1H, d, J = 1.3 Hz), 5.32 - 5.49 (2H, m), 5.24 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.59 - 4.82 (2H, m), 4.00 - 4.11 (1H, m), 3.89 - 4.00 (1H, m), 3.73 - 3.89 (2H, m), 2.33 - 2.50 (1H, m), 1.87 - 2.05 (2H, m), 1.69 - 1.87 (1H, m), 1.45 - 1.69 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s)

実施例 35

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

(5S, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 343 mg (1 mmol) を脱気した酢酸エチル 200 ml に溶かし、バイレックス容器に入れ、バイレックスフィルターを通して 200 W 高圧水銀ランプ (石井理科製) で 1 時間光照射した。溶媒を留去した後、

シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 106 mg (収率 32%) を得、また原料 191 mg (回収率 56%) を回収した。

IR (KBr) :

3500, 1790, 1704 cm^{-1}

NMR : δ (CDCl₃)

5.85 - 6.02 (1H, m), 5.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.20 - 5.48 (3H, m), 4.58 - 5.82 (2H, m), 4.31 - 4.42 (1H, m), 3.79 - 4.09 (3H, m), 2.34 - 2.53 (1H, m), 1.71 - 2.10 (5H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.9 Hz), 0.87 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s)

実施例 36

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 -
((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸

アリルエステルの合成 :

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシ
プロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボ
ン酸 アリルエステル 138 mg (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン 0
.61 ml に溶かし、室温で酢酸 0.069 ml について 1.0 M テトラ - n - ブチ
ルアンモニウムフルオリド - テトラヒドロフラン溶液 (0.89 ml, 0.89
mmol) を加え、50 °C で 6 時間攪拌した。

酢酸エチルで希釈し、水、飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標
記化合物 79 mg (収率 77%) を得た。

IR (film) :

2955, 1790, 1704 cm^{-1}

NMR : δ (CDCl₃)

5.86 - 6.03 (1H, m), 5.58 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.22

- 5.47 (3H, m), 4.77 (^{<151>}1H, dd, J = 5.3 Hz, 13.9 Hz),
 4.63 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 13.9 Hz), 4.12 - 4.27 (1
 H, m), 3.95 - 4.06 (1H, m), 3.82 - 3.95 (2H, m),
 2.39 - 2.55 (1H, m), 1.76 - 2.10 (5H, m), 1.03 (3
 H, t, J = 7.3 Hz)

実施例 37

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 -
 ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸の
 合成:

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((R) -
 テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 20 m
 g を用い、実施例 24 と同様に反応を行い標記化合物 9 mg (収率 50%) を
 得た。

IR (KBr) :

3401, 1771 cm⁻¹

NMR: δ (CDCl₃)

5.60 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.34 (1H, t, J = 7.3 Hz),
 4.12 - 4.25 (1H, m), 3.93 - 4.07 (1H, m), 3.81 -
 3.93 (2H, m), 2.40 - 2.59 (1H, m), 1.78 - 2.12 (4
 H, m), 1.48 - 1.63 (1H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.3 Hz)

実施例 38

[(3R, 4S) - 3 - (1 - (S) - (tert - ブチルジメチルシリル
 オキシ) プロピル) - 4 - フェニルチオ - 2 - アゼチジノン - 1 - イル] 酢
 酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (6.7 ml) 中の (3R, 4S) - 3 - [
 1 - (S) - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル] - 4 - フェ
 ニルチオ - 2 - アゼチジノン (1.53 g, 4.35 mmol) の溶液に、アルゴ

<152>

ン気流下ヨード酢酸 p-ニトロベンジルエステル (1.66 g, 4.78 mmol) 及び炭酸カリウム (1.82 g, 13.2 mmol) を加えた後、反応混合物を 50~55℃とした。4.5時間後、反応混合物を水 (50 ml) で希釈し、塩化メチレン (100 ml および 50 ml) で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル (38 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチルーヘキサン (1:8, V/V) より、2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステルの微黄色油状物 (2.20 g, 収率 93%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

0.01 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.55-1.7 (2H, m), 3.17 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 2.8 Hz), 3.93 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.05-4.1 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.16 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.30 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (2H, d, J = 8.7 Hz)

実施例 39

2-[ビス(ベンゾイルチオ)メチリデン]-2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

蒸留テトラヒドロフラン (25 ml) 中のヘキサメチルジシラザン (1.65 g, 10.2 mmol) の溶液にアルゴン気流下、室温で、n-ブチルリチウムの 1.71 N ヘキサン溶液 (5.3 ml, 9.06 mmol) を加えた。30分後、

反応混合物を^{<153>} -78℃に冷却した後、蒸留テトラヒドロフラン (5 ml) 中の 2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステル (2.50 g, 4.59 mmol) を加えた。

10分後、反応混合物に二硫化炭素 (0.55 ml, 9.14 mmol) および蒸留テトラヒドロフラン (5 ml) 中の塩化ベンゾイル (1.6 ml, 13.8 mmol) を順次加えた。10分後、反応混合物に酢酸 (0.45 ml, 7.84 mmol) を加えた後、酢酸エチル (200 ml) に注下し、飽和食塩水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, V/V) より、2-[(ビス(ベンゾイルチオ)メチリデン)-2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステルの微黄色固形物 (3.37 g, 収率 88%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.83 (9H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.5 - 1.65 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 2.8 Hz), 3.95 - 4.0 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.30 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.2 - 7.35 (3H, m), 7.35 - 7.4 (2H, m), 7.4 - 7.5 (4H, m), 7.5 - 7.6 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.80 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz)

実施例 40

(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジ

<154>

ルエステルの合成：

蒸留塩化メチレン（40 ml）中の2-〔ビス（ベンゾイルチオ）メチリデン〕-2-〔（3R,4S）-3-（1-（S）-tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル〕酢酸p-ニトロベンジルエステル（2.43 g, 2.93 mmol）の溶液にアルゴン気流下、-5℃で、塩化スルフリル（0.44 ml, 4.41 mmol）を加えた。15分後、反応混合物に酢酸アリル（1.6 ml, 14.8 mmol）およびジフェニルジスルフィド（639 mg, 2.93 mmol）を順次加え、5分後、反応混合物を氷冷した。

20分後、反応混合物に蒸留塩化メチレン（4 ml）中のモルホリン（0.77 ml, 8.80 mmol）およびトリエチルアミン（0.60 ml, 4.30 mmol）を加え、さらに10分後、ヨウ化メチル（0.70 ml, 11.2 mmol）およびトリエチルアミン（0.40 ml, 2.87 mmol）を加えた。反応混合物を室温とし、1時間後、酢酸エチル（200 ml）に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液（100 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）および飽和食塩水（100 ml）で順次洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル（50 g）を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチルーヘキサン（1：8, V/V）より、（5R,6R）-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）-2-メチルチオベネム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルの微黄色固形物（1.07 g, 収率70%）を得た。

NMR： δ （CDCl₃）

0.12（3H, s）, 0.12（3H, s）, 0.88（9H, s）, 0.99（3H, t, J = 7.5 Hz）, 1.75 - 1.9（2H, m）, 2.56（3H, s）, 4.09（1H, dd, J = 4.0 Hz, 9.5 Hz）, 4.35（1H, dt, J = 4.5 Hz, 9.5 Hz）, 5.21（1H, d, J = 13.8 Hz）, 5.47（1H, d, J = 13.8 Hz）, 5.73（1H, d, J = 4.0 Hz）, 7.61（2H, d, J = 8.7 Hz）, 8.21（2H, d, J = 8.7 Hz）

<155>

実施例 41

(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ
シプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニト
ロベンジルエステルの合成:

蒸留塩化メチレン(20ml)中の(5R,6R)-6-((S)-1-tert-
ブチルジメチルシリルオキシシプロピル)-2-メチルチオベネム-3-カ
ルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(1.068g, 2.03mmol)の溶
液にアルゴン気流下-30℃でm-クロロ過安息香酸(393mg, 2.28m
mol)を加えた。

1時間後、反応混合物を酢酸エチル(200ml)に注下し、0.01Nチオ
硫酸ナトリウム水溶液(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100m
l)および飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナト
リウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル(50g)を用いてカラ
ムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, V/V)より
、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ
シプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベン
ジルエステル(2種の異性体の混合物)の淡黄色固形物(793mg, 収率72
%)を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

0.13 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (3H, t, J = 7.4
Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 2.95 (3H, s), 4.18 (1H,
dt, J = 4.2 Hz, 10.2 Hz), 4.35-4.45 (1H, m),
5.23 (0.6H, d, J = 13.5 Hz), 5.24 (0.4H, d, J =
13.5 Hz), 5.44 (0.4H, d, J = 13.5 Hz), 5.44 (0.6
H, d, J = 13.5 Hz), 5.78 (0.4H, d, J = 4.2 Hz), 5.93
(0.6H, d, J = 4.2 Hz), 7.58 (1.2H, d, J = 8.7 Hz),
7.60 (0.8H, d, J = 8.7 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.7 Hz)

<156>

実施例 42

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

乾燥ジメチルホルムアミド (6 ml) 中の (5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (179 mg, 0.33 mmol) の溶液にアルゴン気流下-30℃で乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 中のジイソプロピルエチルアミン (75 μ l, 0.43 mmol) および乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) 中の (S)-3-メルカプト-1-ベンジルピロリジン (84 mg, 0.43 mmol) を加えた。

20分後、反応混合物を酢酸エチル (100 ml) に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (15 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (1:8, V/V) より、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの淡黄色油状物 (110 mg, 収率50%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

0.10 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.7-1.95 (3H, m), 2.3-2.45 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.75-3.9 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 9.8 Hz), 4.3-4.4 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.46 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.7

<157>

H z)

実施例 43

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

蒸留テトラヒドロフラン (120 μ l) 中の (5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (108 mg, 0.16 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で酢酸 (60 μ l, 1.05 mmol) および 1M n-テトラブチルアンモニウムフロリドテトラヒドロフラン溶液 (0.53 ml, 0.53 mmol) を加えた。17 時間後、反応混合物に酢酸エチル (50 ml) を注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) および飽和食塩水 (10 ml) で順次洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (10 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, V/V) より、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの無色油状物 (79 mg, 収率 88%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.55-1.65 (1H, m), 1.65 (1H, bs), 1.8-1.9 (1H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.3-2.45 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 5.8 Hz, 10.2 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 7.4 Hz, 10.2 Hz), 3.61 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.65 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 10.5 Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 5.20 (

1 H, d, J = 13.8 Hz), 5.46^{<158>} (1 H, d, J = 13.8 Hz), 5.73
(1 H, d, J = 4.0 Hz), 7.3 - 7.35 (5 H, m), 7.61 (2 H,
d, J = 8.8 Hz), 8.21 (2 H, d, J = 8.8 Hz)

実施例 44

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ
- 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合
成:

10%パラジウム炭素 (150 mg) に 0.1 M - リン酸緩衝液 (pH 7.0)
(2.6 ml) を加え、大気圧下室温で水素に置換した後、(5R, 6R) - 2 -
((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒド
ロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (76
mg, 0.16 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3.9 ml) を加えた。

2.5 時間後、不溶物を除いた後、テトラヒドロフランを減圧下留去し、凍結
乾燥した。残留物を水 - アセトニトリル (1 mM ギ酸アンモニウム) (95:
5, V/V) 混液に溶解し、不溶物を除いた後、オクタデシルシリル化シリカゲ
ルを充填したカラム (20 mm φ × 250 mm) を用いて高速液体クロマトグラ
フィー [グラジエント溶出; 水 - アセトニトリル (1 mM ギ酸アンモニウム)
86:14 ~ 32:68, V/V] を行い、凍結乾燥することにより、(5R,
6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S)
- 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の白色固形物 (7.0 m
g, 収率 12%) を得た。

NMR: δ (D₂O)

1.00 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.45 - 1.65 (1 H, m), 1.75
- 1.95 (1 H, m), 1.95 - 2.15 (1 H, m), 2.5 - 2.7 (1 H,
m), 3.3 - 3.5 (2 H, m), 3.5 - 3.6 (1 H, m), 3.7 - 3.8
(1 H, m), 4.0 - 4.1 (2 H, m), 4.1 - 4.2 (1 H, m), 4.3 -
4.4 (2 H, m), 5.74 (1 H, bs), 7.51 (5 H, bs)

IR ν_{max} (NaCl):

1762, 1560, 1374 cm^{-1} ^{<159>}

実施例 45

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルオキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル

の合成:

実施例 42 と同様にして、(5R, 6R) - 2 - メチルスルフィニル - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (540 mg, 1.0 mmol) より標記化合物の黄色アモルファス (505 mg, 収率 76%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

8.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz),
5.88 - 6.00 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.46
(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 16.0 Hz),
5.17 - 5.23 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.30
- 4.38 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 9.4 Hz),
3.82 - 3.95 (2H, m), 3.41 - 3.77 (1H, m), 2.30 -
2.42 (1H, m), 1.98 - 2.12 (1H, m), 1.85 - 1.90
(1H, m), 1.45 - 1.60 (1H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.5
Hz), 0.88 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.11 (3H, s)

IR ν_{max} (NaCl):

1790, 1704 cm^{-1}

実施例 46

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルオキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 43 と同様にして、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルオキシ

カルボニルピロリジン-3-イル)^{<160>}チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (495 mg, 0.75 mmol) より標記化合物の黄色アモルファス (320 mg, 収率 78%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

8.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz),
5.88-6.00 (1H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.46
(1H, d, J = 16.7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 17.3 Hz),
5.15-5.26 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.08
-4.18 (1H, m), 3.84-3.99 (3H, m), 3.42-3.67
(3H, m), 2.29-2.43 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m),
1.44-1.69 (1H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz)

IR ν_{\max} (NaCl):

3415, 1785, 1694 cm⁻¹

実施例 47

(5R, 6R)-2-((S)-1-アリルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル及び (5R, 6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメチル-3-オキソシクロヘキセン-1-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

(5R, 6R)-2-((S)-1-アリルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (247 mg, 0.45 mmol) を塩化メチレンに溶かし、室温でテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム及びジメドンを加え 30 分間攪拌した。溶媒を除き、カラムクロマトグラフィーにて精製した。

標記化合物 (5R, 6R)-2-((S)-1-アリルピロリジン-3-イル

^{<161>}
) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ベネム-3-カルボン酸
 p-ニトロベンジルエステルの茶色アモルファス (52 mg, 収率 23%) 及び
 (5R, 6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメチル-3-オキソシクロヘキ
 セン-1-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシ
 プロピル)-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの茶色アモ
 ルファス (188 mg, 収率 71%) を得た。

NMR: δ (CDCl₃)

8.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz),
 5.80-5.94 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.46
 (1H, d, J = 13.7 Hz), 5.2 (2H, d, J = 13.7 Hz), 5.13
 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.07-4.16 (1H, m), 3.93 (
 1H, dd, J = 4.0 Hz, 10.3 Hz), 3.74-3.86 (1H, m),
 3.14-3.22 (1H, m), 2.48-2.75 (3H, m), 2.30-
 2.48 (1H, m), 1.91-2.06 (1H, m), 1.80-1.91
 (1H, m), 1.50-1.72 (1H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.4
 Hz)

IR ν_{\max} (NaCl):

1780, 1684 cm⁻¹

NMR: δ (CDCl₃)

8.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz),
 5.81 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.47 (1H, d, J = 13.6 Hz),
 5.20 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.05 (1H, s), 4.09-
 4.19 (1H, m), 3.92-4.02 (2H, m), 3.25-3.68
 (4H, m), 2.36-2.53 (1H, m), 2.09-2.22 (1H, m),
 1.92-2.09 (1H, m), 2.28 (2H, s), 2.17 (2H, s),
 1.44-1.65 (1H, m), 1.00-1.14 (9H, m)

IR ν_{\max} (NaCl):

1785, 1685 cm⁻¹

<162>

実施例 48

(5R,6R)-2-((S)-1-プロピルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の合成:

10%パラジウム炭素(110mg)に0.1M-リン酸緩衝液(pH7.0)(5.5ml)を加え、水素で置換した後、(5R,6R)-2-((S)-1-アリルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(56mg, 0.11mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5.5ml)を加えた。大気圧下、室温で3時間攪拌した。触媒を除いた後、テトラヒドロフランを減圧下留去し、凍結乾燥した。オクタデシル化シリカゲルを充填したカラム(20mmφ×250mm)を用いて高速液体クロマトグラフィー[グラジェント溶出;水-アセトニトリル(1mMギ酸アンモニウム)]を行い、凍結乾燥の後、標記化合物の白色粉末(16mg, 収率39%)を得た。

NMR: δ (D_2O)

5.81 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.03-4.30 (3H, m), 3.11-4.00 (6H, m), 2.51-2.80 (1H, m), 1.99-2.27 (1H, m), 1.68-1.99 (3H, m), 1.50-1.68 (1H, m), 0.90-1.14 (6H, m)

IR ν_{max} (KBr):

3356, 1774, 1584 cm^{-1}

実施例 49

(5R,6R)-2-((S)-1-プロボキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸及び(5R,6R)-2-((S)-ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 48と同様にして、^{<163>}(5R,6R)-2-((S)-1-アリルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(40mg, 0.07mmol)より標記化合物の(5R,6R)-2-((S)-1-プロポキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の白色粉末(4mg, 収率13%)及び(5R,6R)-2-((S)-ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の白色粉末(14mg, 収率58%)を得た。

NMR: δ (D_2O)

5.74 (1H, s), 3.89-4.08 (5H, m), 3.41-3.61 (3H, m), 2.28-2.45 (1H, m), 1.80-2.09 (2H, m), 1.58-1.71 (2H, m), 1.43-1.58 (1H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

NMR: δ (D_2O)

5.81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.03-4.22 (3H, m), 3.78 (1H, dd, $J=6.5$ Hz, 12.8 Hz), 3.39-3.61 (4H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 1.80-2.94 (1H, m), 1.49-1.65 (1H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

IR ν_{\max} (KBr):

3420, 1764, 1596 cm^{-1}

実施例 50

(5R,6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメチル-3-オキソシクロヘキセン-1-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44と同様にして、(5R,6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメ

チル-3-オキソシクロヘキセン-1-イル)^{<164>}ピロリジン-3-イル)チオ-6-
 -((S) -1-ヒドロキシプロピル) -ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロ
 ベンジルエステル (60 mg, 0.13 mmol) より標記化合物の白色粉末 (31 mg, 収率 53%) を得た。

NMR: δ (D_2O)

5.80 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.01-4.20 (4H, m), 3.66-3.98 (2H, m), 3.41-3.66 (2H, m), 2.39-2.58 (1H, m), 2.46 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.18 (1H, s), 2.04-2.20 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.49-1.67 (1H, m), 1.07 (6H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)

IR ν_{max} (KBr):

3385, 1770, 1540 cm^{-1}

実施例 51

(5R, 6R) -6- ((S) -1-ヒドロキシプロピル) -2-メチルチオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 43において、(5R, 6R) -2- ((S) -1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6- ((S) -1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) -6- ((S) -1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) -2-メチルチオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (1050 mg, 2.0 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の褐色油状物 (681 mg, 収率 83%) を得た。

実施例 52

(5R, 6R) -6- ((S) -1-ヒドロキシプロピル) -2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 9において、(5R, 6R) -6- ((S) -1-tert-ブチルジ

メチルシリルオキシプロピル) - 2 - ^{<165>}メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 アリ
ルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル)
- 2 - メチルチオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (47
5 mg, 1.2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の白色粉状物 (317 mg, 収率 64%) を得た。

実施例 53

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S)
- 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) チ
オベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチル
ジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボ
ン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロ
ピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジ
ルエステル (96 mg, 0.23 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル
- 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - メルカプト - 1 - (p - ニト
ロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (194 mg, 0.6 mmol) を用い
た他は、同様にして、標記化合物 (130 mg, 収率 90%) を得た。

実施例 54

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - フェ
ニルピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベ
ンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチル
ジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボ
ン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロ
ピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジ
ルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル
- 3 - メルカプトピロリジンに代えて 1 - フェニル - 3 - アセチルチオピロリジ

ン (171 mg, 0.6 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (63 mg, 収率 77%) を得た。

実施例 55

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (20 mg) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - フェネチルピロリジン (50 mg, 0.16 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (16 mg, 収率 61%) を得た。

実施例 56

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (39 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン (67 mg, 0.21 mmol)

<167>

1) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (36 mg, 収率 68%) を得た。

実施例 57

(5R, 6R) - 2 - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (39 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 3 - (S) - ベンゾイルチオ - 1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン (50 mg, 0.15 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (26 mg, 収率 49%) を得た。

実施例 58

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンゾイルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - ベンゾイルピロリジン (189 mg, 0.6 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (

100 mg, 収率 100%) を得た。 <168>

実施例 59

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アセトニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 1 - アセトニル - 3 - ベンゾイルチオピロリジン (162 mg, 0.6 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (19 mg, 収率 24%) を得た。

実施例 60

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェナシルピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - メルカプト - N - フェナシルピロリジン (195 mg, 0.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (69 mg, 収率 79%) を得た。

<169>

実施例 61

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - フルオロフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (48 mg, 0.11 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (2 - p - フルオロフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン (103 mg, 0.3 mmol) を製造例 46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (37 mg, 収率 60%) を得た。

実施例 62

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - オキソ - 2 - p - トリルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (41 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (2 - オキソ - 2 - p - トリルエチル) ピロリジン (68 mg, 0.2 mmol) を製造例 46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (38 mg, 収率 63%) を得た。

<170>

実施例 63

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-p-メトキシフェニル-2-オキシエチル)ピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S)-3-ベンゾイルチオ-1-(2-p-メトキシフェニル-2-オキシエチル)ピロリジン (67 mg, 0.2 mmol) を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (23 mg, 収率38%) を得た。

実施例 64

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-p-フェニルフェニル-2-オキシエチル)ピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (40 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S)-3-ベンゾイルチオ-1-(2-p-フェニルフェニル-2-オキシエチル)ピロリジン (80 mg, 0.2 mmol) を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (27 mg, 収率44%) を得た。

<171>

実施例 65

(5R,6R)-2-((S)-1-(2-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(42mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-1-(2-ベンゾイルエチル)-3-ベンゾイルチオピロリジン(102mg, 0.30mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(14mg, 収率23%)を得た。

実施例 66

(5R,6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-1-(1-ベンゾイルエチル)-3-ベンゾイルチオピロリジン(93mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(37mg, 収率41%)を得た。

実施例 67

(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ^{<172>}ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.10 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 3 - (S) - ベンゾイルチオ - N - フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン (110 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (52 mg, 収率 87%) を得た。

実施例 68

(5R,6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (43 mg, 0.10 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 3 - (S) - ベンゾイルチオ - N - ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン (106 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (48 mg, 収率 78%) を得た。

実施例 69

(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S)

<173>

— 1 — (1-インダノン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオベネム
— 3 — カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3-ベンゾイルチオ-1-(1-インダノン-2-イル) ピロリジン (185 mg, 0.55 mmol) を製造例 46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (42 mg, 収率 71%) を得た。

実施例 70

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1-(1-テトラロン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオベネム
— 3 — カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (44 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3-ベンゾイルチオ-1-(1-テトラロン-2-イル) ピロリジン (74 mg, 0.22 mmol) を製造例 46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (10 mg, 収率 17%) を得た。

実施例 71

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-(1-ベンゾスベロン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベ

<174>
 ネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(39mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-1-(1-ベンゾスベロン-2-イル)ピロリジン(60mg, 0.16mmol)を製造例 46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(31mg, 収率54%)を得た。

実施例 72

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-ピリジルメチルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(123mg, 0.29mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-ベンゾイルチオ-1-(2-ピリジルメチルピロリジン(188mg, 0.63mmol)を製造例 46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後に用いた他は、同様にして、標記化合物(100mg, 収率62%)を得た。

実施例 73

(5R,6R)-2-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10において、^{<175>}(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (85 mg, 0.2 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 3 - ベンゾイルチオ - 1 - ベンジルピペリジン (191 mg, 0.6 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物を異性体 A (32 mg, 収率 28%) 及び異性体 B (29 mg, 収率 26%) として得た。

実施例 74

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (43 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 2 - ベンゾイルチオメチル - 1 - ベンジルピロリジン (96 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (30 mg, 収率 52%) を得た。

実施例 75

(5R, 6R) - 2 - ((R) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチル

<176>

ジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (43 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (R) - 2 - ベンゾイルチオメチル - 1 - ベンジルピロリジン (60 mg, 0.19 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (28 mg, 収率 49%) を得た。

実施例 76

(5 R, 6 R) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (86 mg, 0.2 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 2 - ベンゾイルチオメチル - 1 - ベンジルピペリジン (227 mg, 0.7 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (66 mg, 収率 57%) を得た。

実施例 77

(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ビリジメチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボ

ン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - (^{<177>}(S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 2 - メルカプトメチルピリジン (184 mg, 1.2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (59 mg, 収率 81%) を得た。

実施例 78

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (128 mg, 0.3 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 2 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエタンチオール (154 mg, 0.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (156 mg, 収率 84%) を得た。

実施例 79

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (メチルアミノカルボニル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル -

3-メルカプトピロリジンに代えて^{<178>}3-アセチルチオ-N-メチルプロピオンアミド(48 mg, 0.3 mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(18 mg, 収率37%)を得た。

実施例 80

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェニルアミノカルボニルエチル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例10において、(5R, 6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(51 mg, 0.12 mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-フェニルプロピオンアミド(89 mg, 0.4 mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(25 mg, 収率39%)を得た。

実施例 81

(5R, 6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

ヘキサメチルジシラザン(0.40 ml, 1.89 mmol)のTHF溶液(8 ml)に室温でn-ブチルリチウムの1.56 Mヘキサン溶液(1.15 ml, 1.80 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。-78℃に冷却し、これに(3R, 4S)-3-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-4-フェニルチオアゼチジン-2-オン(490 mg, 0.9 mmol)のTHF溶液(1 ml)

を滴下した。10分後、二硫化炭素^{<179>} (0.11 ml, 1.8 mmol) を加えた。5分後、3-ブロモプロピオニルクロリド (0.15 ml, 1.35 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を滴下した。30分間攪拌し、酢酸 (90 μ l) を加え、酢酸エチルで希釈し、ブライン、飽和重曹水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

次いで、溶媒を留去し、黄色油状物 (652 mg) を得た。この粗生成物 (316 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下、塩化スルフリル (73 μ l, 0.73 mmol) を加え、20分間攪拌した。次いで、酢酸アリル (0.15 ml, 1.39 mmol) を加え、溶媒を氷冷により除去し、残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルアミン (0.24 ml, 1.38 mmol)、ベンジルアミン (0.15 ml, 1.37 mmol) を加えて15分間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和重曹水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物の黄色固体 (105 mg, 収率 17%) を得た。

実施例 82

(5R, 6R) - 2 - (2-ベンジルアミノカルボニルエチル) チオー 6 -
((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロ
ベンジルエステルの合成:

実施例 43において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン - 3-イル) チオー 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - (2-ベンジルアミノカルボニルエチル) チオー 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (85 mg, 0.13 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (15 mg, 収率 21%) を得た。

実施例 83

<180>

(5 R, 6 R) - 2 - (2 - フェネチルアミノカルボニルエチル) チオ -
6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p -
ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (60 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 3 - アセチルチオ - N - フェネチルプロピオンアミド (120 mg, 0.5 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (50 mg, 収率 58%) を得た。

実施例 84

(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((R) - 1 - フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (43 mg, 0.10 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 3 - アセチルチオ - N - ((R) - 1 - フェニルエチル) プロピオンアミド (75 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (49 mg, 収率 86%) を得た。

実施例 85

(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 -

<181>
 ((S)-1-フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオベネム-

3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (43 mg, 0.10 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて 3-アセチルチオ-N-((S)-1-フェニルエチル) プロピオンアミド (75 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (50 mg, 収率 89%) を得た。

実施例 86

(5R,6R)-2-(2-(N-ベンジル-N-メチルーアミノカルボニル)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて 3-アセチルチオ-N-ベンジル-N-メチルプロピオンアミド (110 mg, 0.5 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (45 mg, 収率 53%) を得た。

実施例 87

(5R,6R)-2-(2-ベンゾイルアミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジル

<182>

エステル合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて 1-ベンゾイルチオ-2-ベンゾイルアミノエタン (114 mg, 0.6 mmol) を製造例 46 と同様にしてフェニルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (63 mg, 収率 77%) を得た。

実施例 88

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2-(N-メチル-N-フェナシルアミノ)エチル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて N-メチル-N-フェナシル-2-アセチルチオエチルアミン (94 mg, 0.38 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (37 mg, 収率 65%) を得た。

実施例 89

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2-(ピロリジン-1-イル)エチル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

<183>

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (55 mg, 0.13 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル - 3-メルカプトピロリジンに代えて 1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジン (69 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (37 mg, 収率 58%) を得た。

実施例 90

(5R, 6R) - 2 - (2 - (4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル)チオ - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル)ベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (61 mg, 0.14 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル - 3-メルカプトピロリジンに代えて 1-ベンジル - 4 - (2-ベンゾイルチオエチル)ピペラジン (101 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (67 mg, 収率 78%) を得た。

実施例 91

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (4 - (2-ピリミジル)ピペラジン-1-イル)エチル)チオベネム - 3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチル

ジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ^{<184>}メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 1 - (2 - ベンゾイルチオエチル) - 4 - (2 - ピリミジル) ピペラジン (101 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (40 mg, 収率 70%) を得た。

実施例 92

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (56 mg, 0.13 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 1 - (2 - ベンゾイルチオエチル) ピロリジン - 2 - オン (104 mg, 0.41 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (54 mg, 収率 81%) を得た。

実施例 93

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (1 - ピロリル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボ

^{<185>}
 ン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (75 mg, 0.18 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 1 - (2 - ベンゾイルチオエチル) ピロー (183 mg, 0.79 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (65 mg, 収率 75%) を得た。

実施例 94

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (3 - フェニルアミノカルボニルプロピル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて 4 - アセチルチオ - N - フェニルブチリルアミド (110 mg, 0.5 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (33 mg, 収率 40%) を得た。

実施例 95

(5R, 6R) - 2 - (3 - ベンジルアミノカルボニルプロピル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロ

ロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 ^{<186>}p - ニトロベンジ
ルエステル (60 mg, 0.15 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル
- 3 - メルカプトピロリジンに代えて4 - アセチルチオ - N - ベンジルブチリル
アミド (78 mg, 0.35 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチルチオ基
をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (66 mg,
収率 80%) を得た。

実施例 96

(5R, 6R) - 2 - (3 - ベンジルアミノスルホニルプロピル) チオ -
6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p -
ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチル
ジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボ
ン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロ
ピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジ
ルエステル (51 mg, 0.12 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル
- 3 - メルカプトピロリジンに代えて3 - アセチルチオ - N - ベンジルプロパン
スルホンアミド (86 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてアセチル
チオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (56
mg, 収率 77%) を得た。

実施例 97

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキ
シプロピル) - 2 - フェニルチオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベン
ジルエステルの合成:

実施例 81 において、(3R, 4S) - 3 - ((S) - 1 - tert - ブチル
ジメチルシリルオキシプロピル - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニルメ
チル) - 4 - フェニルチオアゼチジン - 2 - オン (123 mg, 0.22 mmol)
) を用い、3 - ブロモプロピオニルクロリドに代えてフェニルクロロジチオホル

メート (48 μ l, 10.3 mmol) ^{<187>}を用いた他は、同様にして、標記化合物の黄色油状物 (113 mg) を得た。これを、ジオキサノー水 (2 ml, 9 : 1) に 5℃ にて溶解し、イミダゾール (37 mg, 0.54 mmol) を室温にして加え、20 時間攪拌した。ついで、実施例 81 と同様の後処理により、標記化合物 (21 mg, 収率 20%) を得た。

実施例 98

(5R, 6R) - 2 - フェニルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

実施例 43 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル - 2 - フェニルチオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (970 mg, 1.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の黄色泡状固形物 (617 mg, 収率 87%) を得た。

実施例 99

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

水素化ナトリウム (12 mg, 0.48 mmol) の THF (9 mg) 懸濁液にアルゴン気流下室温で 2 - メルカプト - 4 - フェニルチアゾール (88 mg, 0.45 mmol) を加えた。5 分後、反応混合物に (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (134 mg, 0.25 mmol) を加えた。

25 分後、反応混合物を酢酸エチル (100 ml) に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び飽

<188>

和食塩水（50 ml）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル（10 mg）を用いてカラムクロマトグラフィを行うと、酢酸エチル-ヘキサン（1：10, V/V）より、標記化合物の淡黄色油状物（109 mg, 収率66%）を得た。

実施例 100

（5R, 6R）-6-（（S）-1-ヒドロキシプロピル）-2-（4-フェニル-チアゾール-2-イル）チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

実施例43において、（5R, 6R）-2-（（S）-1-ベンジルピロリジン-3-イル）チオ-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて（5R, 6R）-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）-2-（4-フェニル-チアゾール-2-イル）チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル（107 mg, 0.16 mmol）を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物（33 mg, 収率38%）を得た。

実施例 101

（5R, 6R）-2-（（3S, 5S）-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル）チオ-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

実施例42において、（5R, 6R）-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル（78 mg, 0.15 mmol）を用い、（S）-3-メルカプト-1-ベンジルピロリジンに代えて（3S, 5S）-3-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン（77 mg, 0.26 mmol）を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物（82 mg,

<189>

収率 77%) を得た。

実施例 102

(5R,6R)-2-((3S,5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

実施例 43において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて、(5R,6R)-2-((3S,5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (142 mg, 0.19 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (101 mg, 収率 84%) を得た。

実施例 103

(5R,6R)-2-((S)-1-(1-イミノエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (6.8 mg, 0.11 mmol) をパラジウム炭素で接触水添した後、触媒を除去し、凍結乾燥した。これを pH 8.4 の 0.1 M-リン酸緩衝液 (11 ml) に溶解し、室温でアセトイミド酸メチルハウフッ化水素酸塩 (162 mg, 1.1 mmol) の THF 溶液 (5 ml) を、1 N 水酸化ナトリウムで pH 8~8.5 に保持して、約 10 分間かけて加えた。次いで、室温で 30 分間攪拌した後、1 N 塩酸で pH 7.5 とし、凍結乾燥して、実施例 44 に示した方法により HPLC を用い精製し、標記化合物の白色粉状

<190>

物 (12 mg, 収率 29%) を得た。

実施例 104

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (α -イミノベンジル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 103 において、アセトイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩に代えてベンズイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩 (45 mg, 0.20 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (5 mg, 収率 29%) を得た。

実施例 105

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (69 mg, 0.13 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 19%) を得た。

実施例 106

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (69 mg, 0.13 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 19%) を得た。

ロピル) ベネム-3-カルボン酸 ^{<191>}p-ニトロベンジルエステル (16 mg, 0.028 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (3.5 mg, 収率 28%) を得た。

実施例 107

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (36 mg, 0.061 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (9 mg, 収率 33%) を得た。

実施例 108

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (26 mg, 0.044 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (4 mg, 収率 20%) を得た。

実施例 109

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ^{<192>}ベンゾイルピロリジン - 3 - イル) チ
 オー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の
 合成 :

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジ
 ン - 3 - イル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カ
 ルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) -
 1 - ベンゾイルピロリジン - 3 - イル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプ
 ロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (59 mg, 0.
 10 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (22 mg
 , 収率 50%) を得た。

実 施 例 110

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アセトニルピロリジン - 3 - イル) チ
 オー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の
 合成 :

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジ
 ン - 3 - イル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カ
 ルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) -
 1 - アセトニルピロリジン - 3 - イル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプ
 ロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (19 mg, 0.
 036 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (6 mg
 , 収率 43%) を得た。

実 施 例 111

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S)
 - 1 - フェナシルピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸の
 合成 :

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジ
 ン - 3 - イル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カ

ルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1-フェナシルピロリジン-3-イル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (59 mg, 0.10 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (9 mg, 収率 20%) を得た。

実施例 112

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2-p-フルオロフェニル-2-オキソエチル) ピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2-p-フルオロフェニル-2-オキソエチル) ピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (45 mg, 0.075 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (7 mg, 収率 20%) を得た。

実施例 113

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2-オキソ-2-p-トリルエチル) ピロリジン-3-イル) チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2-オキソ-2-p-トリルエチル) ピロリジン-3-イル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (38 mg, 0.064 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (3 mg, 収率 10%) を得た。

<194>

実施例 114

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - メトキシフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - メトキシフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (23 mg, 0.037 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (3.5 mg, 収率 20%) を得た。

実施例 115

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - フェニルフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - フェニルフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (27 mg, 0.041 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (2 mg, 収率 9%) を得た。

実施例 116

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2 - ベンゾイルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、^{<195>}(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((S)-1-(2-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (14 mg, 0.023 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (2 mg, 収率 19%) を得た。

実施例 117

(5R,6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成：

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (37 mg, 0.06 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (8 mg, 収率 28%) を得た。

実施例 118

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸の合成：

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエ

ステル (40 mg, 0.067 mmol)^{<196>}を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 32%) を得た。

実施例 119

(5R, 6R) - 2 - ((S) - ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (47 mg, 0.076 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (15 mg, 収率 41%) を得た。

実施例 120

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - インダノン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - インダノン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (28 mg, 0.047 mmol) を用い、得られた成績体を高速液体クロマトグラフィーにて分取した他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (2.3 mg, 収率 10%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (3.6 mg, 収率 16%) で得た。

<197>

実施例 121

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - テトラロン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - テトラロン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (10 mg, 0.016 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (2 mg, 収率 26%) を得た。

実施例 122

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (1 - ベンゾスベロン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (1 - ベンゾスベロン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (31 mg, 0.050 mmol) を用い、得られた成績体を高速液体クロマトグラフィーにて分取した他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (2.6 mg, 収率 10%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (4.3 mg, 収率 18%) で得た。

実施例 123

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - ピリジルメチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 -

<198>

カルボン酸の合成：

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - ビリジルメチル) ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (30 mg, 0.053 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 44%) を得た。

実施例 124

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - N - ((1 - メチル - 2 - ビリジニオ) メチル) - ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 (化合物 A) 及び

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - N - (2 - ビリジルメチル) - N - メチル - ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 (化合物 B) の合成：

後述する実施例 130 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ビリジルメチルチオ) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - N - (2 - ビリジルメチル) - ピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (66 mg, 0.12 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (15 mg, 収率 28%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (8 mg, 収率 15%) で得た。

実施例 125

(5R, 6R) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の合成：

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジ

ン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (32 mg, 0.056 mmol) を用い、得られた成績体を高速液体クロマトグラフィーにて分取した他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (5 mg, 収率 20%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (9 mg, 収率 36%) で得た。

実施例 126

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 4.4 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (34 mg, 0.06 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 38%) を得た。

実施例 127

(5R,6R)-2-((R)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 4.4 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((R)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシ

シブロピル) ベネム-3-カルボン酸 ^{<200>}p-ニトロベンジルエステル (28 mg, 0.05 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (9 mg, 収率 41%) を得た。

実施例 128

(5R, 6R) - 2 - (1-ベンジルピペリジン-2-イル) メチルチオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - (1-ベンジルピペリジン-2-イル) メチルチオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (66 mg, 0.11 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 20%) を得た。

実施例 129

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) - 2 - (2-ピリジルメチル) チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) - 2 - (2-ピリジルメチル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (40 mg, 0.082 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (17 mg, 収率 59%) を得た。

実施例 130

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシブロピル) - 2 - (1-メチル-2-ピリジニオ) メチルチオベネム-3-カルボン酸の合成:

<201>

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-ピリジルメチルチオ)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (59 mg, 0.12 mmol) を蒸留した塩化メチレンに溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸メチルエステル (31 μ l) を加えて、1.5 時間攪拌した。この塩化メチレン溶液を、THF (8.4 ml)、pH 7 の 0.1 M-リン酸緩衝液 (6.1 ml) 中の 10% バラジウム炭素 (150 mg) に加え、室温で水素雰囲気下攪拌した。1 時間 15 分後、触媒を濾別し、凍結乾燥した。凍結乾燥品をオクタデシル化シリカゲルを充填したカラム (20 mm ϕ \times 250 mm) を用いて高速液体クロマトグラフィー [グラジェント溶出: 水-アセトニトリル (1 mM ギ酸アンモニウム)] にて精製し、凍結乾燥の後、標記化合物の淡黄色粉末 (8 mg, 収率 18%) を得た。

実施例 131

(5R,6R)-2-(2-(1-イミノエチルアミノ)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 103 において、(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (52 mg, 0.09 mmol) を用い、アセトイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩 (131 mg, 0.9 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (3.8 mg, 収率 12%) を得た。

実施例 132

(5R,6R)-2-(2-(α -イミノベンジル)アミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の

合成:

実施例 103 において、(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロ

<202>

ビル) - 2 - ((S) - p - ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (52 mg, 0.09 mmol) を用い、アセトイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩に代えてベンズイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩 (96 mg, 0.43 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (6 mg, 収率 16%) を得た。

実施例 133

(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (メチルアミノカルボニル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5 R, 6 R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (メチルアミノカルボニル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (18 mg, 0.056 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (6 mg, 収率 30%) を得た。

実施例 134

(5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - フェニルアミノカルボニルエチル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5 R, 6 R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5 R, 6 R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - フェニルアミノカルボニルエチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (25 mg, 0.046 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (6 mg, 収率 30%) を得た。

mol)を用いた他は、同様にして、^{<203>}標記化合物の淡黄色粉末(9mg,収率47%)を得た。

実施例 135

(5R,6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(50mg,0.09mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(22mg,収率56%)を得た。

実施例 136

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェネチルアミノカルボニルエチル)チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェネチルアミノカルボニルエチル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(50mg,0.09mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(22mg,収率56%)を得た。

実施例 137

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-((R)-1-フェニルエチル)アミノカルボニルエチル)チオベネム-

<204>

3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((R) - 1-フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (49 mg, 0.086 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (14 mg, 収率 37%) を得た。

実施例 138

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((S) - 1-フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((S) - 1-フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (50 mg, 0.086 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (14 mg, 収率 37%) を得た。

実施例 139

(5R, 6R) - 2 - (2 - (N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル) エチル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - (2 - (N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル) エチル) チオ-6 - ((S) - 1-

<205>

ーヒドロキシプロピル) ベネムー3ーカルボン酸 pーニトロベンジルエステル
(61 mg, 0.11 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色
粉末 (16 mg, 収率 33%) を得た。

実施例 140

(5R, 6R)ー2ー(2ーアミノエチル) チオー6ー((S)ー1ーヒド
ロキシプロピル) ベネムー3ーカルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R)ー2ー((S)ー1ーベンジルピロリジ
ンー3ーイル) チオー6ー((S)ー1ーヒドロキシプロピル) ベネムー3ーカ
ルボン酸 pーニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)ー6ー((S)ー
1ーヒドロキシプロピル)ー2ー(2ー(pーニトロベンジルオキシカルボニル
アミノ)エチル) チオベネムー3ーカルボン酸 pーニトロベンジルエステル (
33 mg, 0.075 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色
粉末 (4 mg, 収率 18%) を得た。

実施例 141

(5R, 6R)ー2ー(2ーベンゾイルアミノエチル) チオー6ー((S)
ー1ーヒドロキシプロピル) ベネムー3ーカルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R)ー2ー((S)ー1ーベンジルピロリジ
ンー3ーイル) チオー6ー((S)ー1ーヒドロキシプロピル) ベネムー3ーカ
ルボン酸 pーニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)ー2ー(2ーベン
ゾイルアミノエチル) チオー6ー((S)ー1ーヒドロキシプロピル) ベネムー
3ーカルボン酸 pーニトロベンジルエステル (58 mg, 0.11 mmol) を
用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (27 mg, 収率 62%) を
得た。

実施例 142

(5R, 6R)ー6ー((S)ー1ーヒドロキシプロピル)ー2ー(2ー
(NーメチルーNーフェナシルアミノ)エチル) チオベネムー3ーカルボ

<206>

ン酸の合成：

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (N - メチル - N - フェナシルアミノ) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (37 mg, 0.063 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (5 mg, 収率 18%) を得た。

実施例 143

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成：

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (37 mg, 0.075 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 37%) を得た。

実施例 144

(5R, 6R) - 2 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) エチル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の合成：

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - (2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) エチル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (74 mg, 0

<207>

. 12 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (7 mg, 収率 12%) を得た。

実施例 145

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (4 - (2 - ピリミジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (4 - (2 - ピリミジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) チオベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (40 mg, 0.068 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (11 mg, 収率 36%) を得た。

実施例 146

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル) エチル) - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル) エチル) - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (65 mg, 0.12 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (21 mg, 収率 47%) を得た。

実施例 147

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 -

<208>

(1-ピロリル)エチル)チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(1-ピロリル)エチル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (65 mg, 0.13 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (15 mg, 収率 30%) を得た。

実施例 148

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(3-フェニルアミノカルボニルプロピル)チオベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(3-フェニルアミノカルボニルプロピル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (33 mg, 0.059 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 40%) を得た。

実施例 149

(5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノカルボニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノカルボニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)

<209>

) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (66 mg, 0.11 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (13 mg, 収率 27%) を得た。

実施例 150

(5R, 6R) - 2 - (3-ベンジルアミノスルホニルプロピル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - (3-ベンジルアミノスルホニルプロピル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (56 mg, 0.094 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (7.3 mg, 収率 17%) を得た。

実施例 151

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-フェニルチオペネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-フェニルチオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (47 mg, 0.1 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (16 mg, 収率 47%) を得た。

実施例 152

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - (4-フェニルチアゾール-2-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

実施例 44 において、^{<210>}(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(4-フェニルチアゾール-2-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (33 mg, 0.06 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (18 mg, 収率 72%) を得た。

実施例 153

(5R,6R)-2-((3S,5S)-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成：

(5R,6R)-2-((3S,5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (97 mg, 0.16 mmol) の THF (2 ml) 溶液にアルゴン気流下 28°C で酢酸 (30 μ l, 0.52 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (17 mg, 0.015 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (8.0 mg, 0.26 mmol) を加えた。

3 時間後、反応混合物を THF (1.9 ml) で希釈し、pH 7.0 の 0.1 M リン酸緩衝液 (2.6 ml) 中の 10% パラジウム炭素を、大気圧下水素に置換したところに加えた。3.5 時間後、触媒を除去し、THF を減圧下留去して、凍結乾燥した。凍結乾燥品を水に溶解し、オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したカラム (20 mm ϕ \times 250 mm) を用いて高速液体クロマトグラフィー (グラジェント溶出：水-アセトニトリル (1 mM ギ酸アンモニウム) (86 : 14 ~ 32 : 68, V/V) を行った後、凍結乾燥することにより、標記化合物の白色固形物 (16 mg, 収率 25%) を得た。

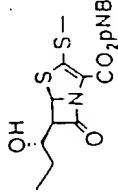
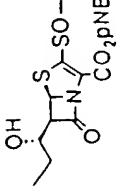
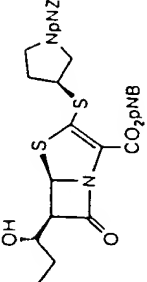
実施例 51 ~ 153 で得られた化合物の物性を示すデータを表 27 ~ 62 に示

<211>

す。

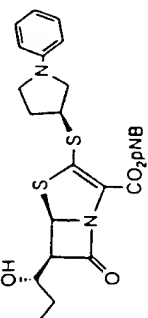
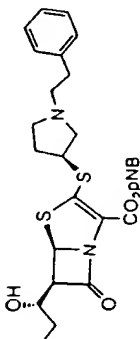
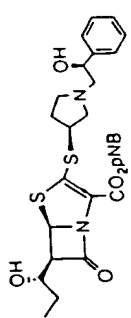
<212>

表 27

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
5 1		3520, 1780, 1684, 1522	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, d, J=8.9Hz), 5.76(1H, d, J=4.0Hz), 5.47(2H, d, J=13.7Hz), 5.21(2H, d, J=13.7Hz), 4.06-4.17(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 2.57(3H, s), 1.92-2.08(1H, m), 1.46-1.70(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
5 2			(CDCl ₃) 1.06, 1.08(total 3H, t, J=7.5Hz), 1.6-1.7(1H, m), 1.9-2.0(1H, m), 1.96, 2.04(total 1H, d, J=5.2Hz), 2.96(3H, s), 4.02, 4.05(total 1H, dd, J=4.2Hz, 10.3Hz), 5.24, 5.25(total 1H, d, J=13.5Hz), 5.44, 5.45(total 1H, d, J=13.5Hz), 5.80, 5.94(total 1H, d, J=4.2Hz), 7.58, 7.61(total 2H, d, J=8.8Hz), 8.24(2H, d, J=8.8Hz)
5 3		3447, 1785, 1684, 1552	(CDCl ₃) 8.22(2H, d, J=8.8Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 5.78(1H, d, J=4.0Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.60(2H, s), 5.20(1H, d, J=13.8Hz), 4.07-4.18(1H, m), 3.87-4.00(2H, m), 3.45-3.71(4H, m), 2.32-2.48(1H, m), 1.94-2.15(2H, m), 1.50-1.70(1H, m), 1.07(3H, t, J=7.5Hz)

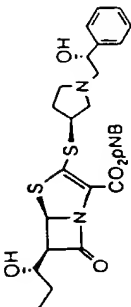
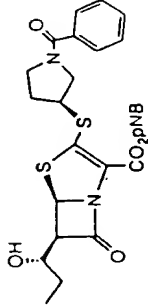
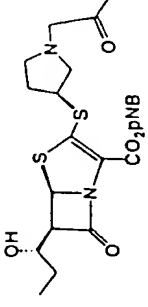
<213>

表 2 8

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
5 4		3500, 1785, 1684	(CDCl ₃) 8.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, d, J=8.7Hz), 7.60(1H, d, J=8.7Hz), 7.23(1H, d, J=7.7Hz), 6.73(1H, t, J=7.2Hz), 6.56(1H, d, J=8.2Hz), 5.80(0.5H, d, J=4.0Hz), 5.78(0.5H, d, J=4.0Hz), 5.46(0.5H, d, J=13.7Hz), 5.45(0.5H, d, J=13.7Hz), 5.21(0.5H, d, J=13.7Hz), 5.20(0.5H, d, J=13.7Hz), 4.07-4.20(1H, m), 3.99-4.07(1H, m), 3.96(0.5H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.95(0.5H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.31-3.56(4H, m), 2.46-2.61(1H, m), 2.11-2.29(1H, m), 1.95-2.11(1H, m), 1.55-1.70(1H, m), 1.02-1.13(3H, m)
5 5		1696, 1790, 2812	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.88(1H, m), 1.99(1H, m), 2.39(1H, m), 2.61(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.66-2.82(6H, m), 3.23(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.82(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.76(1H, d, J=4Hz), 7.19(3H, m), 7.28(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
5 6		1607, 1691, 1789, 2890, 3460	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.58(1H, m), 1.91(1H, m), 1.99(1H, m), 2.42(1H, m), 2.56(1H, dd, J=3Hz, 12Hz), 2.64(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 2.71-2.81(2H, m), 2.97(1H, m), 3.32(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.83(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 4.71(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 5.22(1H, d, J=14Hz), 5.48(1H, d, J=14Hz), 5.77(1H, d, J=4Hz), 7.26-7.37(5H, m), 7.62(2H, d, J=9Hz), 8.22(2H, d, J=9Hz)

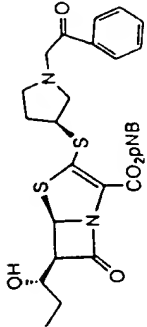
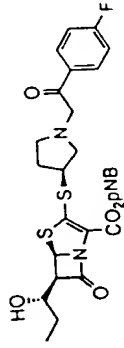
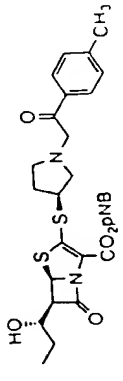
<214>

表 29

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	NMR (δ ppm)
57			(CDCl ₃) 1.07(3H, m), 1.59(1H, m), 1.88-2.10(2H, m), 2.43(1H, m), 2.55(1H, dd, J=3Hz, 12Hz), 2.72-2.93(4H, m), 3.18(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.85(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.10(1H, m), 4.71(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.78(1H, d, J=4Hz), 7.28-7.37(5H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
58		3422, 1782, 1617	(CDCl ₃) 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 7.55-7.66(4H, m), 7.38-7.56(3H, m), 5.75-5.87(1H, bs), 5.41-5.52(2H, m), 5.21(1H, d, J=14.1Hz), 4.17-4.26(1H, m), 4.05-4.17(1H, m), 3.35-4.05(5H, m), 2.30-2.55(1H, m), 1.90-2.12(1H, m), 1.32-1.55(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
59		1695, 1710, 1790, 2800, 2958	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.84-1.92(1H, m), 1.94-2.04(1H, m), 2.14(3H, s), 2.37-2.46(1H, m), 2.61(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.68(1H, dd, J=9Hz, 14Hz), 2.81(1H, m), 3.33(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.38(2H, s), 3.85(1H, m), 3.94(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

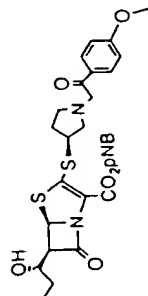
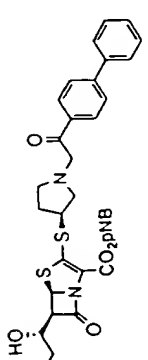
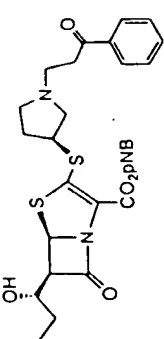
<215>

表 30

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
60		3400, 1782, 1690	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.96(2H, d, J=7.2Hz), 7.54-7.70(3H, m), 7.37-7.54(2H, m), 5.75(1H, d, J=4.0Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 4.07-4.20(1H, m), 4.00(2H, s), 3.85-3.96 (1H, m), 3.94(1H, dd, J=4.1Hz, 10.5Hz), 3.49(1H, dd, J=7.3Hz, 10.0Hz), 2.90-3.01(1H, m), 2.62-2.85(2H, m), 1.40-1.53(1H, m), 1.87- 2.09(2H, m), 1.51-1.70(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
61		1599, 1694, 1788, 2793, 3018	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.58(1H, m), 1.86-1.99(2H, m), 2.31(1H, m), 2.69(1H, m), 2.76(1H, m), 2.86-2.96(2H, m), 3.25(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.56(1H, m), 3.93(1H, m), 3.96(2H, s), 4.12(1H, m), 5.21 (1H, d, J=14Hz), 5.47(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.12(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.03(2H, m), 8.21(2H, d, J=9Hz)
62		1607, 1694, 1790, 2969	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.63(1H, m), 1.86-2.00(2H, m), 2.30(1H, m), 2.40(3H, s), 2.67(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.74(1H, dd, J=8Hz, 16Hz), 2.92(1H, m), 3.28(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.53(1H, m), 3.97(2H, s), 4.02(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.16(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46 (1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.25(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.87(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

<216>

表 3 1

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
6 3		1602, 1690, 1792, 2962	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.46(1H, m), 2.68(1H, m), 2.73(1H, m), 2.96(1H, m), 3.49(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.87 (3H, s), 3.93(1H, m), 3.96(2H, s), 4.13(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.86(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
6 4		1604, 1690, 1786, 2940	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.90-2.04(2H, m), 2.34(1H, m), 2.72(1H, m), 2.79(1H, m), 2.95(1H, m), 3.31(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.59(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.04(2H, s), 4.10(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.76(1H, d, J=4Hz), 7.38-7.49(3H, m), 7.60-7.72(6H, m), 8.06(2H, d, J=8Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
6 5		1608, 1685, 1791, 2362, 2941	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.60(1H, m), 1.86(1H, m), 1.99(1H, m), 2.37(1H, m), 2.66(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 2.70(2H, t, J=7Hz), 2.95(2H, m), 3.18(2H, t, J=7Hz), 3.81(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.47(2H, d, J= 7Hz), 7.54-7.62(3H, m), 7.96(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

<217>

表 3 2

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
6 6		1654, 1684, 1780, 2950	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.38(3H, d, J=7Hz), 1.71-2.04(3H, m), 2.40-2.58 (1H, m), 2.59-2.87(3H, m), 3.41(1H, m), 3.85(1H, m), 3.29(1H, m), 4.06-4.15(2H, m), 5.20(1H, m), 5.46(1H, m), 5.73(1H, d, J=6Hz), 7.40-7.49(2H, m), 7.53-7.63(3H, m), 8.06(2H, m), 8.20(2H, m)
6 7		1602, 1685, 1791, 2822, 3336	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.65(1H, m), 1.98(2H, m), 2.40-2.51(1H, m), 2.62-2.71(2H, m), 3.05(2H, m), 3.33(2H, dd, J=17Hz, 36Hz), 3.86-3.95(2H, m), 4.08-4.15(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.49(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.10(1H, m), 7.30(2H, d, J= 8Hz), 7.60(4H, d, J=7Hz), 8.22(2H, d, J=9Hz)
6 8		1608, 1674, 1790, 2360, 2965, 3388	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.60(1H, m), 1.86(1H, m), 1.96(1H, m), 2.37(1H, m), 2.61(1H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.06(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.24(2H, d, J=4Hz), 3.79(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.08(1H, m), 4.47(2H, m), 5.17(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.27-7.39(5H, m), 7.60(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

<218>

表 3 3

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	¹ H NMR (δ ppm)
69		1604, 1710, 1788, 2358, 2936, 3023	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.87(1H, m), 1.98(1H, m), 2.37(1H, m), 2.58(1H, m), 2.66-2.84(4H, m), 3.05-3.22(1H, m), 3.79(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.11(1H, m), 4.68(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.73(1H, m), 7.45(2H, d, J=7Hz), 7.59-7.65(3H, m), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=9Hz)
70		1604, 1684, 1787, 2800, 2962	(CDCl ₃) 1.06(3H, m), 1.60(1H, m), 1.87-2.02(2H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.25-2.32(2H, m), 2.44-2.58(3H, m), 2.72-2.84(1H, m), 2.93-3.03(1H, m), 3.20-3.40(1H, m), 3.59(1H, m), 3.76(1H, m), 3.94(1H, m), 4.11(1H, m), 5.20(1H, m), 5.46(1H, m), 5.72(1H, m), 7.40(2H, m), 7.50(1H, m), 7.61(2H, m), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.21(2H, m)
71		1602, 1682, 1788, 2950, 3035	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.68(1H, m), 1.75-1.90(3H, m), 1.96(1H, m), 2.10-2.47(4H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.68-2.95(2H, m), 3.34(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.45(1H, dd, J=4Hz, 4Hz), 3.60-3.80(1H, m), 3.93(1H, m), 4.09(1H, m), 5.20(1H, m), 5.46(1H, m), 5.72(1H, m), 7.22(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.33-7.47(3H, m), 7.62(2H, m), 8.21(2H, m)

<219>

表 3 4

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	NMR (δ ppm)
7 2		3290, 1792, 1676	(CDCl ₃) 8.55(1H, d, J=5.1Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, t, J=7.6Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.38(1H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.21(1H, m), 5.73 (1H, d, J=3.9Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.20(1H, d, J=13.7Hz), 4.08-4.17(1H, m), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.78-3.90(1H, m), 3.80(1H, d, J=2.9Hz), 3.25(1H, dd, J=7.3Hz, 10.2Hz), 2.56(1H, t, J= 7.0Hz), 2.67(1H, dd, J=5.7Hz, 10.2Hz), 2.35-2.49(1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.49-1.67(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.4Hz)
7 3			(異性体A) (CDCl ₃) 1.05(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.7(2H, m), 1.7-1.85(3H, m), 1.95- 2.1(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.1-3.3(2H, m), 3.36 (1H, d, J=13.0Hz), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.02(1H, d, J= 13.0Hz), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.71(1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.35(5H, m), 7.62(2H, d, J= 8.5Hz), 8.19(2H, d, J=8.5Hz) (異性体B) (CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.65(2H, m), 1.65-1.8(3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.1-3.3(2H, m), 3.39(1H, d, J=13.1Hz), 3.91(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.02(1H, d, J=13.1Hz), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.69(1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.35(5H, m), 7.62(2H, d, J=8.5Hz), 8.19(2H, d, J=8.5Hz)

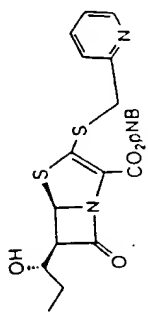
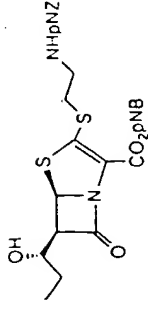
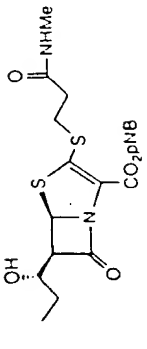
<220>

表 3 5

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
7 4			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.85(5H, m), 1.95-2.1(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.11(1H, dd, J=7.3Hz, 12.1Hz), 3.29(1H, dd, J=2.9Hz, 12.1Hz), 3.34(1H, d, J=13.1Hz), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.03(1H, d, J=13.1Hz), 4.1-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.49(1H, d, J=13.8Hz), 5.72(1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.63(2H, d, J=8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.5Hz)
7 5			(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.8(5H, m), 1.95-2.1(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.19(1H, d, J=2.8Hz), 3.20(1H, s), 3.38(1H, d, J=13.1Hz), 3.92(1H, dd, J=3.9Hz, 10.5Hz), 4.02(1H, d, J=13.1Hz), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.70(1H, d, J=3.9Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz)
7 6			(CDCl ₃) 1.05, 1.06(total 3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.8(6H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.7-2.8(3H, m), 3.2-3.45(3H, m), 3.85-3.95(1H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.7Hz), 5.48, 5.49(total 1H, d, J=13.7Hz), 5.69, 5.70(total 1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz)

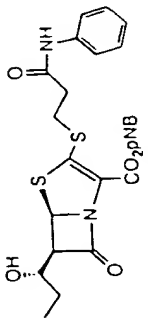
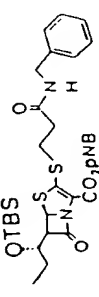
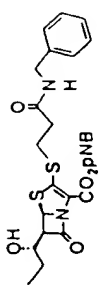
<221>

表 3 6

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
7 7		3310, 1790, 1730, 1679	(CDCl ₃) 8.58(1H, d, J=4.0Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.57-7.75(1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40(1H, d, J=7.7Hz), 7.17-7.30(1H, m), 5.73 (1H, d, J=4.0Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.20(1H, d, J=13.7Hz), 4.44(1H, d, J=13.5Hz), 4.35(1H, d, J=13.5Hz), 3.96-4.07(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 1.90-2.05(1H, m), 1.50-1.67(1H, m), 1.05(3H, t, J=7.4Hz)
7 8		3385, 1780, 1700, 1521	(CDCl ₃) 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 5.72(1H, d, J=3.9Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.12-5.29(3H, m), 4.05-4.19(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.49-3.65(2H, m), 3.18-3.30(1H, m), 3.07-3.18(1H, m), 1.92-2.05 (1H, m), 1.45-1.68(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
7 9		1608, 1680, 1789, 2361, 2944, 3016, 3640	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.58(1H, m), 1.91-2.01(1H, m), 2.58(2H, t, J=7Hz), 2.82(3H, d, J=5Hz), 3.24-3.39(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.60(1H, d, J=9Hz), 8.21(1H, d, J=9Hz)

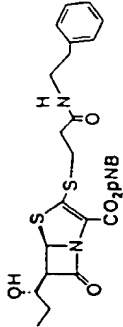
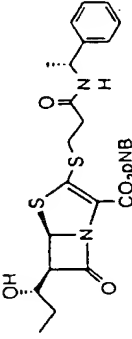
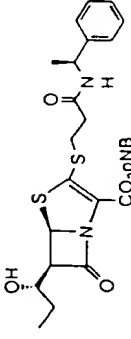
<222>

表 3 7

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
8 0		1603, 1696, 1790, 3029	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.92-2.00(1H, m), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.31-3.47(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, dd, J=7Hz, 14Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=7Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.59(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz)
8 1		1785, 1650, 1522	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 5.72(1H, d, J=4.0Hz), 5.45(2H, d, J=13.7Hz), 5.23(2H, d, J=13.7Hz), 5.43(2H, d, J=5.9Hz), 4.30-4.40(1H, m), 4.08-4.17(1H, m), 3.22-3.47(2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 1.72-1.89(1H, m), 1.49-1.62(1H, m), 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(9H, s), 0.11(3H, s), 0.10(3H, s)
8 2			(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 7.21-7.41(5H, m), 5.74 (1H, d, J=4.0Hz), 5.46(1H, d, J=13.4Hz), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 4.45(1H, d, J=5.5Hz), 4.08-4.18(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 3.35-3.45(1H, m), 3.24-3.35(1H, m), 2.63(2H, t, J=7.1Hz), 1.90- 2.08(1H, m), 1.58-1.79(1H, m), 1.26(2H, t, J=7.1Hz), 1.06(3H, t, J=7.4Hz)

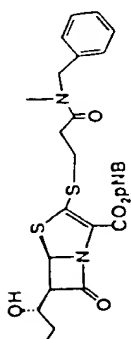
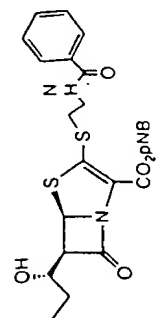
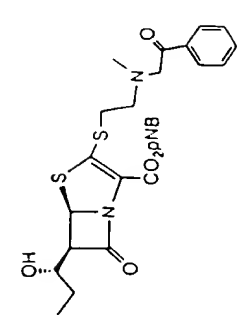
<223>

表 3 8

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
8 3		3400, 1784, 1654, 1522, 1330, 1118	(CDCl ₃) 1.06(t, J=7Hz, 3H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.53(t, J=7Hz, 2H), 2.82(t, J=7Hz, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 3.53(q, J=6Hz, 2H), 3.94(dd, J=10Hz, 4H, 1H), 4.10-4.18(m, 1H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.73(d, J=14Hz, 1H), 5.74(d, J=4Hz, 1H), 7.18(d, J=8Hz, 2H), 7.23(t, J=8Hz, 1H), 7.30(t, J=7Hz, 2H), 7.60(d, J=9Hz, 2H), 8.20(d, J=9Hz, 2H)
8 4		1607, 1678, 1787, 2360, 2986, 3432	(CDCl ₃) 1.04(3H, t, J=7Hz), 1.49(3H, d, J=7Hz), 1.56(1H, m), 1.70-2.05(1H, m), 2.40(1H, d, J=6Hz), 2.57(2H, m), 3.26(2H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.03(1H, m), 5.10(1H, quint., J=7Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.47(1H, d, J=14Hz), 5.73(1H, d, J=4Hz), 5.95(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.36(5H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
8 5		1608, 1674, 1786, 2792, 3433	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.48(3H, d, J=7Hz), 1.56(1H, m), 1.96(1H, m), 2.57(2H, t, J=7Hz), 3.28(2H, dt, J=5Hz, 7Hz), 3.92(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.09(1H, m), 5.10(1H, quint., J=7Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.44(1H, d, J=14Hz), 5.71(1H, d, J=14Hz), 5.93(1H, d, J=7Hz), 7.27-7.32(5H, m), 7.60(2H, d, J=9Hz), 8.20(2H, d, J=7Hz)

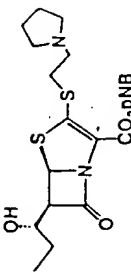
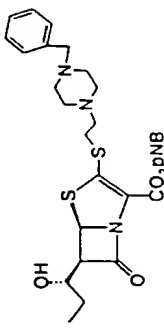
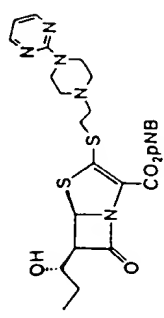
<224>

表 3 9

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	NMR (δ ppm)
8 6		3420, 1790, 1694, 1635, 1340	(CDCl ₃) 1.00-1.03(m, 3H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.91, 2.98(s, total 3H), 3.23-3.45(m, 2H), 3.87-3.97(m, 1H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.52, 4.58(s, total 2H), 5.17-5.25(m, 1H), 5.40- 5.50(m, 1H), 5.65, 5.76(各々 d, J=4Hz, total 1H), 7.10-7.40(m, 5H), 7.55-7.62(m, 2H), 8.20-8.25(m, 2H)
8 7		3370, 1786, 1688	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, d, J=7.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.53(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.7Hz), 6.50-6.62(1H, m), 5.69 (1H, d, J=3.6Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 3.95-4.05(1H, m), 3.92(1H, dd, J=3.8Hz, 10.5Hz), 3.68-3.88(2H, m), 3.19-3.39(2H, m), 1.84-1.99(1H, m), 1.45-1.70(1H, m), 1.01(3H, t, J=7.4Hz)
8 8		1608, 1694, 1787, 2969	(CDCl ₃) 1.05(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.97(1H, m), 2.47(3H, s), 2.88 (2H, m), 3.16(2H, m), 3.92(1H, m), 3.94(2H, s), 4.09(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.72(1H, d, J=4Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=7Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.97 (2H, d, J=7Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz)

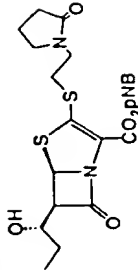
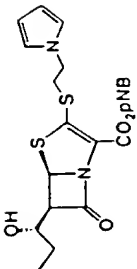
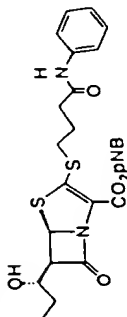
<225>

表 4 0

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
8 9			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.65(1H, m), 1.75-1.85(4H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.5-2.65(4H, m), 2.75-2.9(3H, m), 3.09-3.16(1H, m), 3.18-3.24(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 5.47(1H, d, J=13.8Hz), 5.74(1H, d, J=4.0Hz), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 8.21(2H, d, J=8.6Hz)
9 0			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.7(2H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.47(4H, bs), 2.51(4H, bs), 2.65-2.75(2H, m), 3.07-3.14(1H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.50(2H, s), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.1-4.15(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 5.47(1H, d, J=13.8Hz), 5.73(1H, d, J=4.0Hz), 7.27-7.31(5H, m), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 8.21(2H, d, J=8.6Hz)
9 1			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.65(1H, m), 1.71(1H, d, J=4.9Hz), 1.95-2.05(1H, m), 2.55(4H, t, J=5.0Hz), 2.7-2.8(2H, m), 3.13-3.19(1H, m), 3.21-3.28(1H, m), 3.83(4H, t, J=5.0Hz), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.76(1H, d, J=4.0Hz), 6.49(1H, t, J=4.8Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 8.30(2H, d, J=4.8Hz)

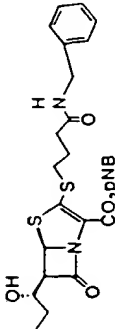
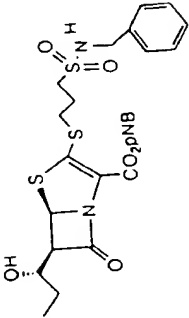
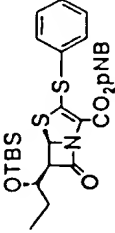
<226>

表 4 1

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
9 2			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.68(1H, m), 1.95-2.01(1H, m), 2.03-2.08(3H, m), 2.37(2H, t, J=8.1Hz), 3.1-3.17(1H, m), 3.19-3.26(1H, m), 3.46(2H, t, J=7.1Hz), 3.52-3.58(1H, m), 3.63-3.7(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.76(1H, d, J=4.0Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz)
9 3			(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.63(1H, m), 1.68(1H, d, J=5.6Hz), 1.95-2.01(1H, m), 3.23-3.3(1H, m), 3.35-3.42(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.07-4.12(1H, m), 4.21(2H, t, J=6.8Hz), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.71(1H, d, J=4.0Hz), 6.16(2H, t, J=2.1Hz), 6.67(2H, t, J=2.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz)
9 4		3360, 1780, 1684, 1522, 1330	(CDCl ₃) 1.04(t, J=7Hz, 3H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.90-2.03(m, 1H), 2.15-2.25(m, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 3.05-3.25(m, 2H), 3.93(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.05-4.15(m, 2H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.43(d, J=14Hz, 1H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.12(t, J=7Hz, 1H), 7.32(t, J=7Hz, 2H), 7.49(d, J=7Hz, 2H), 7.60(d, J=8Hz, 2H), 8.21(d, J=8Hz, 2H)

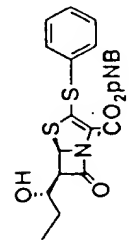
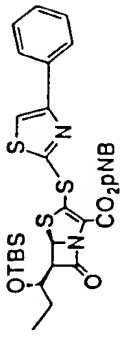
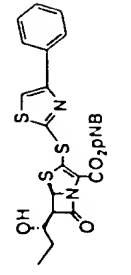
<227>

表 4 2

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
9 5		3370, 1781, 1654, 1329	(CDCl ₃) 1.06(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.05-2.15(m, 2H), 2.30-2.40(m, 2H), 3.00-3.15(m, 2H), 3.93(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.10-4.15(m, 1H), 4.43(d, J=6Hz, 2H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.45(d, J=14Hz, 1H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 5H), 7.60(d, J=8Hz, 2H), 8.20(d, J=8Hz, 2H)
9 6		1608, 1691, 1790, 2361, 2929, 3030	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=8Hz), 1.55-1.63(1H, m), 1.94-2.00(1H, m), 2.21(2H, t, J=7Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.12(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, dd, J=7Hz, 14Hz), 4.31(2H, d, J=6Hz), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.34(5H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
9 7			(CDCl ₃) 0.02(6H, s), 0.74(s, 9H), 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.7-1.9(m, 2H), 4.01(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.2-4.3(m, 1H), 5.24(d, J=14Hz, 1H), 5.52(d, J=14Hz, 1H), 5.52(d, J=4Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 5H), 7.65(d, J=11Hz, 2H), 8.25(d, J=11Hz, 2H)

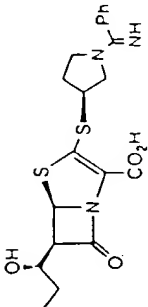
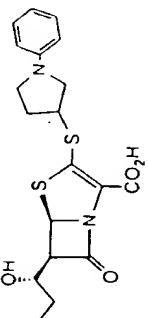
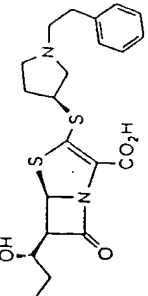
<228>

表 4 3

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
9 8		3415, 1784, 1684	(CDCl ₃) 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.0Hz), 7.40(3H, t, J=8.0Hz), 5.60(1H, d, J=4Hz), 5.52(1H, d, J=13.7Hz), 5.26(1H, d, J=13.7Hz), 3.99-4.08(1H, m), 3.86(1H, dd, J=4.1Hz, 10.5Hz), 1.89-2.01(1H, m), 1.45-1.64(1H, m), 1.02(3H, t, J=7.5Hz)
9 9			(CDCl ₃) -0.14(3H, s), 0.01(3H, s), 0.70(9H, s), 0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 4.05(1H, dd, J=4.1Hz, 9.8Hz), 4.3-4.35(1H, m), 5.28(1H, d, J=14.0Hz), 5.51(1H, d, J=14.0Hz), 5.61(1H, d, J=4.1Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, s), 7.89(2H, d, J=8.5Hz), 8.24(2H, d, J=8.7Hz)
1 0 0			(CDCl ₃) 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.6-1.7(1H, m), 1.77(1H, d, J=10.8Hz), 1.9-2.0(1H, m), 3.91(1H, dd, J=4.1Hz, 10.3Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.28(1H, d, J= 13.6Hz), 5.51(1H, d, J=13.6Hz), 5.68(1H, d, J=4.1Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.69(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 8.24(2H, d, J=8.5Hz)

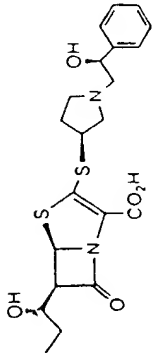
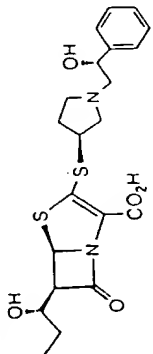
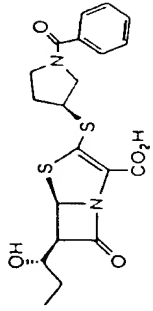
<230>

表 4 5

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
104		3387, 1766, 1606, 1378	(D ₂ O) 0.9-1.05(m, 3H), 1.42-1.62(m, 1H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.00-2.17(m, 0.3H), 2.20-2.35(m, 0.7H), 2.35-2.50(m, 0.3H), 2.55-2.75(m, 0.7H), 3.60-4.35(m, 8H), 5.48(d, J=4Hz, 0.7H), 5.85(d, J=4Hz, 0.3H), 7.50-7.80 (m, 5H)
105		3450, 1768, 1599, 1507, 1370	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.05-2.25(m, 1H), 2.50-2.65(m, 1H), 3.30-3.50(m, 4H), 3.70-3.85(m, 1H), 3.90-4.15(m, 2H), 5.78-5.82(m, 1H), 6.64(d, J=8Hz, 2H), 6.72(t, J=7Hz, 1H), 7.24(t, J=7Hz, 2H)
106		1765, 1592, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.00-3.10(m, 2H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.45-3.60(m, 2H), 3.90-4.10(m, 3H), 5.68(d, J=4Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H)

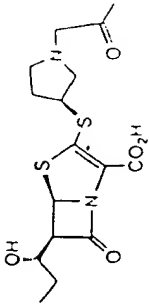
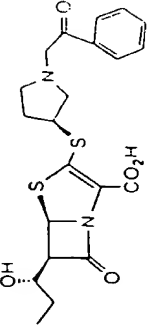
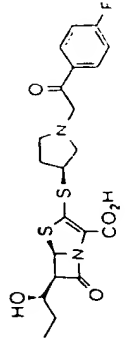
<231>

表 4 6

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
107		3360, 1764, 1577, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.52-2.62(m, 1H), 3.35-3.45(m, 3H), 3.53-3.65(m, 2H), 3.75-3.85(m, 1H), 3.90(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.93-4.02(m, 1H), 4.05-4.52(m, 1H), 5.00-5.05(m, 1H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.31(d, J=7Hz, 1H), 7.38(t, J=7Hz, 1H), 7.44(d, J=7Hz, 1H)
108		3350, 1762, 1582, 1381	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 3.89(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.97(dd, J=10Hz, 3Hz, 1H), 5.69(d, J=4Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.37(t, J=7Hz, 2H), 7.43(d, J=7Hz, 2H)
109		3430, 1782, 1612, 1436	(CD ₃ OD) 0.98-1.03(m, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.00-2.15(m, 1H), 2.40-2.55(m, 1H), 3.55-4.20(m, 7H), 5.60, 5.80(bs, total 1H), 7.40-7.55(m, 5H)

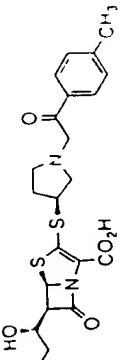
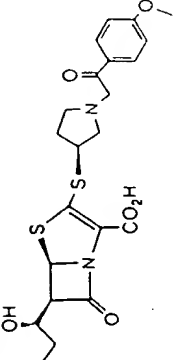
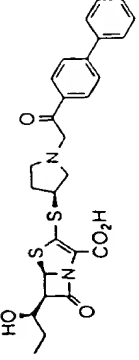
<232>

表 4 7

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
110		3400, 1762, 1580, 1375	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-2.03(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.40-2.50(m, 1H), 3.04-3.18(m, 3H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.90-4.00(m, 3H), 5.72(d, J=4Hz, 1H)
111		3430, 1772, 1694, 1595, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.20-3.30(3H, m), 3.62-3.70(m, 1H), 3.90-4.08(m, 3H), 4.58(s, 2H), 5.72(d, J=3Hz, 1H), 7.53(t, J=7Hz, 2H), 7.66(t, J=7Hz, 1H), 8.00(d, J=7Hz, 2H)
112		3400, 1768, 1600, 1377, 1237	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.45-2.60(m, 1H), 3.15-3.40(m, 3H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.53(s, 2H), 5.72(d, J=5Hz, 2H), 7.26(t, J=9Hz, 2H), 8.09(dd, J=12Hz, 5Hz, 2H)

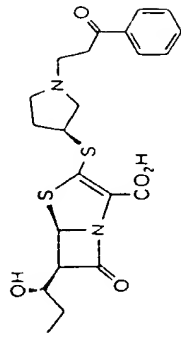
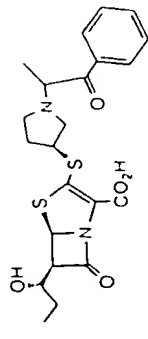
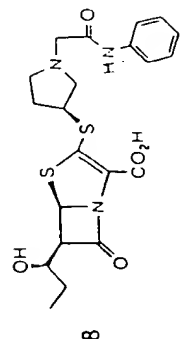
<233>

表 4 8

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
113		3410, 1770, 1605, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.47-2.57(m, 1H), 3.20-3.35(m, 2H), 3.65-3.72(m, 1H), 3.90-4.08(m, 4H), 4.57(s, 2H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 2H)
114		3450, 1772, 1600, 1378	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.55(m, 1H), 1.82-1.95(m, 1H), 1.95-2.10(m, 1H), 2.45-2.65(m, 1H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.74(dd, J=12Hz, 7Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.90-3.95(m, 2H), 4.00-4.10(m, 1H), 4.66(s, 2H), 5.71(d, J=3Hz, 1H), 7.05(d, J=9Hz, 2H), 8.00(d, J=9Hz, 2H)
115		3394, 1770, 1688, 1604, 1373	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.12-3.18(m, 1H), 3.2-3.3(bs, 1H), 3.62-3.70(m, 1H), 3.90-4.08(m, 3H), 4.54(s, 2H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.43(q, J=4Hz, 1H), 7.48(t, J=8Hz, 2H), 7.69(d, J=7Hz, 2H), 7.79(d, J=8Hz, 2H), 8.09(d, J=8Hz, 2H)

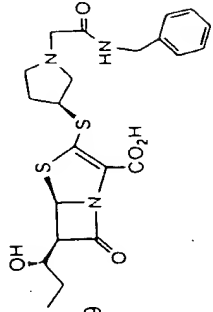
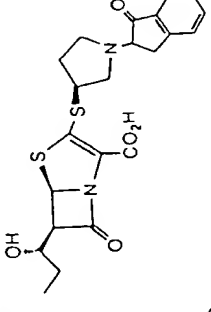
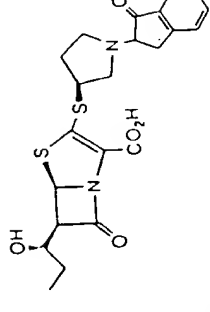
<234>

表 4 9

実施例 番 号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
116		3390, 1765, 1682, 1581, 1378	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.80-2.05(m, 2H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.1-3.7(m, 8H), 3.87(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.90-4.05(m, 2H), 5.67(d, J=4Hz, 1H), 7.51(t, J=7Hz, 2H), 7.61(t, J=7Hz, 1H), 8.01(d, J=7Hz, 2H)
117		3400, 1772, 1590, 1375	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.49(d, 3H, J=6Hz), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-2.10(m, 2H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.05-3.25(m, 2H), 3.50-3.60, 3.65-3.75(total 1H, m), 3.87-4.05(m, 3H), 5.69, 5.71(d, 各々 J=3Hz, total 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.67(t, J=7Hz, 1H), 8.05-8.10(m, 2H)
118		3490, 1769, 1600, 1558, 1380	(CD ₃ OD-CD ₃ CO ₂ D-D ₂ O) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.40-1.60(m, 1H), 1.80-2.10(m, 2H), 2.5-2.6(m, 1H), 3.15-3.4(m, 3H), 3.60(dd, J=9Hz, 6Hz, 1H), 3.90(ABq, J=30Hz, 18Hz, 2H), 3.92-4.00(m, 2H), 4.03-4.14(m, 1H), 5.76(d, J=3Hz, 1H), 7.12(t, J=9Hz, 1H), 7.33(t, J=9Hz, 2H), 7.57(dd, J=9Hz, 1Hz, 2H)

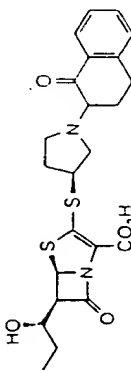
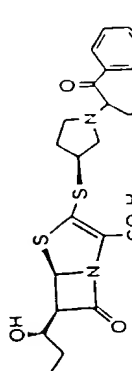
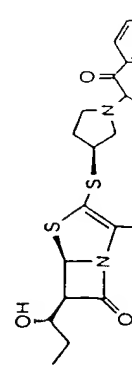
<235>

表 5 0

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
119		3320, 1768, 1682, 1581, 1377	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.82-1.95(m, 2H), 2.37-2.50(m, 1H), 2.80-2.87(m, 1H), 2.94(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 2.97-3.05(m, 1H), 3.23(dd, J=10Hz, 7Hz, 1H), 3.40(ABq, J=25Hz, 15Hz, 2H), 3.85-3.97(m, 3H), 4.40(ABq, J=23Hz, 15Hz, 2H), 5.70(d, J=3Hz, 1H), 7.2-7.35(m, 5H)
120		1764, 1720, 1381, 1284	(異性体A) (CD ₃ OD-CD ₃ CO ₂ D-D ₂ O) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.60-2.73(m, 1H), 3.03(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 3.50-3.70(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.92-4.02(m, 2H), 4.07(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.20-4.30(m, 1H), 5.40(br. d, J=5Hz, 1H), 5.80(d, J=4Hz, 1H), 7.76(t, J=7Hz, 1H), 7.88-8.00(m, 3H)
		1763, 1724, 1373, 1284	(異性体B) (CD ₃ OD-CD ₃ CO ₂ D-D ₂ O) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.92(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 3.42-3.52(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.05(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 5.38(br. d, 1H), 5.80(d, J=4Hz, 1H), 7.75(t, J=7Hz, 1H), 7.88-7.98(m, 3H)

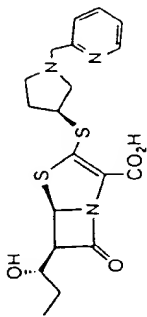
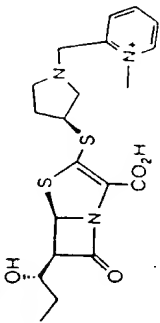
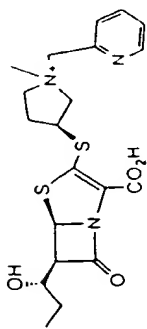
<236>

表 5 1

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 1		1775, 1370	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.30-2.45(m, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.85-3.05(m, 3H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.65-3.70(m, 1H), 3.8-4.0(m, 2H), 5.70-5.75(m, 1H), 7.45(t, J=8Hz, 1H), 7.50(t, J=7Hz, 1H), 7.58(t, J=8Hz, 1H), 7.95(d, J=8Hz, 1H)
1 2 2		3440, 1772, 1560, 1380	(異性体A) (CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.50(m, 2H), 1.72-2.0(m, 4H), 3.20-3.45(m, 3H), 2.70-2.90(m, 4H), 3.16(dd, J=11Hz, 7Hz, 1H), 3.8-3.9(m, 1H), 3.9-4.0 (bs, 3H), 5.7(bs, 1H), 7.3-7.55(m, 4H)
1 2 2		1772, 1558, 1374	(異性体B) (CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.60(m, 2H), 1.75-1.95(m, 4H), 2.2-2.4(m, 3H), 2.65-2.90(m, 4H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.85-3.95(bs, 3H), 3.95-4.05(m, 1H), 5.70(bs, 1H), 7.3-7.55(m, 4H)

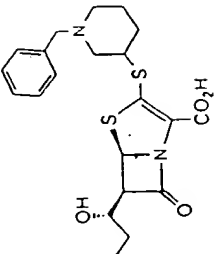
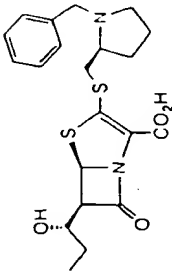
<237>

表 5 2

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 3		3400, 1769, 1672, 1376	(CD ₃ OD) 1.02 (t, J=7Hz, 3H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.71 (d, J=4Hz, 1H), 7.39 (t, J=5Hz, 1H), 7.49 (d, J=7Hz, 1H), 7.86 (dt, J=8Hz, 2Hz, 1H), 8.60 (d, J=5Hz, 1H)
1 2 4		3380, 1762, 1580, 1360	(CD ₃ OD) 1.01 (t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.58 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.66 (q, J=8Hz, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.83 (dd, J=10Hz, 4Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.41 (s, 3H), 5.58 (d, J=4Hz, 1H), 7.93 (t, J=7Hz, 1H), 8.20 (d, J=8Hz, 1H), 8.54 (t, J=8Hz, 1H), 8.86 (d, J=6Hz, 1H)
1 2 4		3400, 1762, 1586, 1375	(CD ₃ OD) 1.03 (t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.67-3.85 (m, 2H), 3.87-4.05 (m, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.67 (ABq, J=17Hz, 3Hz, 2H), 5.70 (d, J=4Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8Hz, 5Hz, 1H), 7.63 (d, J=7Hz, 1H), 7.95 (dt, J=8Hz, 2Hz, 1H), 8.72 (d, J=4Hz, 1H)

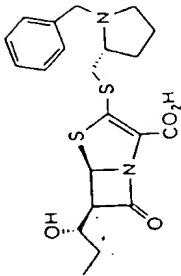
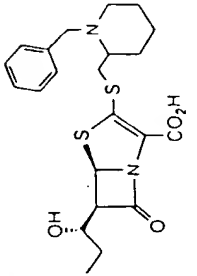
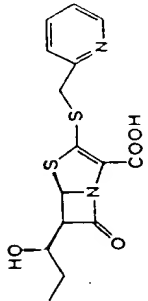
<238>

表 5 3

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 5		3400, 1772, 1593, 1376	(異性体A) (CD ₃ OD-D ₂ O) 1.05(t, J=7Hz, 3H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.85-2.30(m, 6H), 2.42-2.55(m, 1H), 3.10-3.50(m, 5H), 3.55-3.72(m, 1H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.08(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.40(ABq, J=33Hz, 14Hz, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 5H)
			(異性体B) (CD ₃ OD-D ₂ O) 7.40-7.60(5H, m), 5.64(1H, d, J=3.5Hz), 4.45, 4.34(各々 1H, d, J= 12.9Hz), 4.05-4.20(1H, m), 4.04(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 3.87- 4.06(1H, m), 3.58-3.72(1H, m), 3.37-3.50(1H, m), 3.21-3.36(1H, m), 2.99-3.12(1H, m), 2.42-2.62(1H, m), 2.03-2.32(2H, m), 1.89- 2.01(1H, m), 1.71-1.89(1H, m), 1.42-1.60(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.4Hz)
1 2 6		3426, 1769, 1578, 1377	(D ₂ O-CD ₃ OD) 7.53(2H, d, J=3.5Hz), 7.45(3H, s), 5.74(1H, d, J=3.8Hz), 4.49(1H, d, J=13.1Hz), 4.34(1H, d, J=13.1Hz), 4.09(1H, dd, J=3.9Hz, 10.5Hz), 3.94-4.05(1H, m), 3.84-3.94(1H, m), 3.62-3.75(1H, m), 3.40-3.51(1H, m), 3.13-3.34(2H, m), 2.45-2.59(1H, m), 2.20-2.31(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 1.97-2.13(1H, m), 1.84-1.97(1H, m), 1.55-1.70(1H, m), 1.05(3H, t, J=7.4Hz)

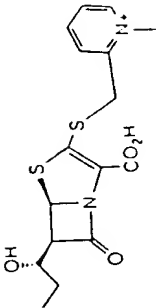
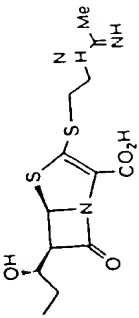
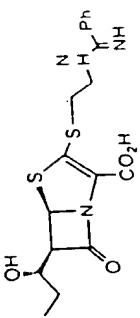
<239>

表 5 4

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 7		3404, 1770, 1586, 1376	(D ₂ O-MeOD) 7.41-7.60(5H, m), 5.72(1H, d, J=3.4Hz), 4.50(1H, d, J=12.9Hz), 4.31(1H, d, J=13.4Hz), 4.13-4.28(1H, m), 4.09(1H, dd, J=3.5Hz, 9.9Hz), 3.91-4.03(1H, m), 3.61-3.77(1H, m), 3.40-3.54(1H, m), 3.24-3.40(1H, m), 3.05(1H, dd, J=10.9Hz, 15.8Hz), 3.48-3.65(1H, m), 2.07-2.34(2H, m), 1.89-2.07(1H, m), 1.71-1.89(1H, m), 1.45- 1.61(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.4Hz)
1 2 8		3430, 1774, 1596, 1371	(CD ₃ OD-D ₂ O) 0.99, 0.96(3H, 各々 t, J=7.4Hz, 7.9Hz), 1.48-1.61(1H, m), 1.61- 2.04(6H, m), 2.04-2.41(1H, m), 3.13-3.36(1H, m), 3.36-3.67(4H, m), 3.74-3.86(1H, m), 3.90-4.16(2H, m), 4.22-4.57(1H, m), 5.64, 5.47(1H, 各々 d, J=4.4Hz), 7.51(5H, s)
1 2 9		3410, 1758, 1597	(D ₂ O) 8.44-8.55(1H, m), 7.85(1H, t, J=7.7Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.33- 7.43(1H, m), 5.62(1H, d, J=3.9Hz), 4.42(1H, d, J=14.2Hz), 4.20(1H, d, J=14.2Hz), 3.98(1H, dd, J=3.7Hz, 10.3Hz), 3.83-3.94(1H, m), 1.76- 1.93(1H, m), 1.42-1.62(1H, m), 0.98(3H, t, J=7.4Hz)

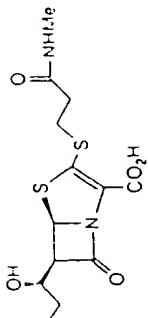
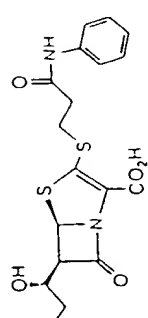
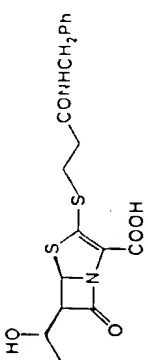
<240>

表 5 5

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	NMR (δ ppm)
130		3380, 1762, 1577, 1375	(CD ₃ OD-D ₂ O) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.82-1.94(m, 1H), 3.75-3.82(m, 1H), 3.88(dd, J=11Hz, 4Hz, 1H), 4.45(s, 3H), 7.94(t, J=6Hz, 1H), 8.03(d, J=7Hz, 1H), 8.46(t, J=7Hz, 1H), 8.86(d, J=6Hz, 1H)
131		3256, 1766, 1584, 1378	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.98-3.05(m, 1H), 3.18-3.26(m, 1H), 3.57(t, J=6Hz, 2H), 3.88(dd, J=10Hz, 4Hz), 3.90-4.00(m, 1H), 5.67(d, J=4Hz, 1H)
132		3400, 1762, 1379	(CD ₃ OD) 0.99(t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.55(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.78(t, J=6Hz, 2H), 3.85-3.95(m, 2H), 5.56(d, J=3Hz, 1H), 7.60(t, J=7Hz, 2H), 7.72(t, J=7Hz, 1H), 7.76(d, J=7Hz, 2H)

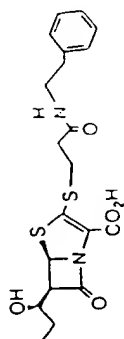
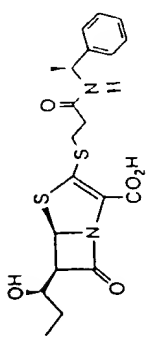
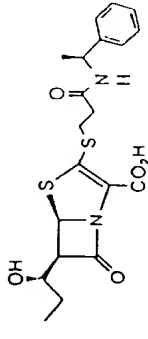
<241>

表 5 6

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
133		3330, 1762, 1578, 1380	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.55(m, 1H), 1.82-1.98(m, 1H), 2.56(dt, J=8Hz, 2H, 2H), 2.71(s, 3H), 3.00-3.30(m, 2H), 3.84(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.90-4.00(m, 1H), 5.66(d, J=4Hz, 1H)
134		3420, 1768, 1668, 1599, 1551, 1500, 1378	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.82-1.95(m, 1H), 2.77-2.85(m, 2H), 3.15-3.25(m, 1H), 3.86(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.92-4.00(m, 1H), 5.63(d, J=4Hz, 1H), 7.07(t, 1H, J=7Hz, 1H), 7.28(t, J=7Hz, 2H), 7.52(d, J=7Hz, 2H)
135		3384, 1758, 1595	(D ₂ O) 7.30-7.50(5H, m), 5.72(1H, s), 4.37-4.52(2H, m), 3.99-4.11 (2H, m), 3.29-3.40(1H, m), 3.14-3.29(1H, m), 2.75(2H, t, J=6.7Hz), 1.77-1.92(1H, m), 1.57-1.63(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.5Hz)

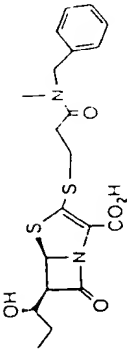
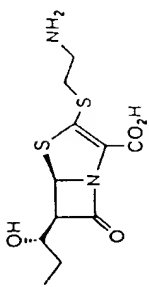
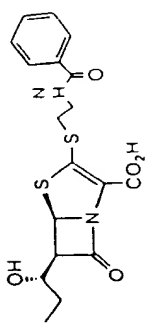
<242>

表 5 7

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
136		3330, 1766, 1651, 1562, 1380	(CD ₃ OD-D ₂ O) 0.99(t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60(m, 1H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.58(t, J=7Hz, 2H), 2.80(t, J=7Hz, 2H), 3.02-3.25(m, 2H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.92-4.05(m, 2H), 5.74(d, J=3Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 5H)
137		3330, 1772, 1651, 1376	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.44(d, J=7Hz, 3H), 1.47-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.65(t, J=7Hz, 2H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.20-3.30(m, 1H), 3.89(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 5.00(quint, J=6Hz, 1H), 5.70(d, J=4Hz, 1H), 7.2(bs, 1H), 7.27-7.35(m, 5H)
138		3280, 1770, 1654, 1540, 1380	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.44(d, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85- 1.95(m, 1H), 2.65(dt, J=7Hz, 3Hz, 2H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.25- 3.30(m, 1H), 3.88-3.98(m, 2H), 4.95-5.05(m, 1H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.2(bs, 1H), 7.25-7.35(m, 5H)

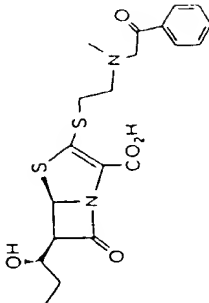
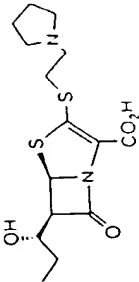
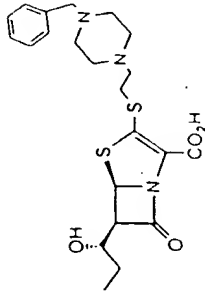
<243>

表 5 8

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
139		3400, 1773, 1625, 1494, 1406, 1124	(CD ₃ OD-D ₂ O) 0.90-1.05(m, 6H), 1.40-1.60(m, 1H), 1.70-1.90(m, 1H), 2.90-2.98(m, 2H), 3.00-3.01(s, total 3H), 3.20-3.45, 3.60-3.70(m, total 2H), 3.90-4.10(m, 2H), 4.60, 4.65(s, total 2H), 5.50, 5.77(d, J=4Hz, total 1H), 7.20-7.40(m, 5H)
140		3400, 1771, 1560, 1374	(D ₂ O) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.65(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.95-3.20(m, 4H), 3.95-4.08(m, 1H), 5.78(d, J=3Hz, 1H)
141		3400, 1763, 1642, 1578, 1380, 1297	(D ₂ O) 0.79(t, J=7Hz, 3H), 1.25-1.45(m, 1H), 1.45-1.65(m, 1H), 3.12-3.25(m, 1H), 3.30-3.52(m, 2H), 3.52-3.65(m, 1H), 3.72-3.82(m, 1H), 3.85(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 5.38(d, J=4Hz, 1H), 7.53(t, J=8Hz, 2H), 7.63(t, J=7Hz, 1H), 7.74(d, J=7Hz, 2H)

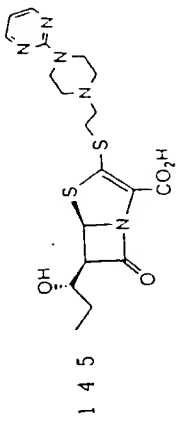
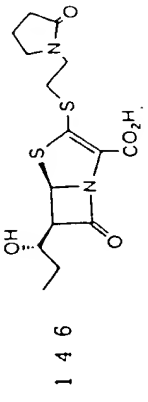
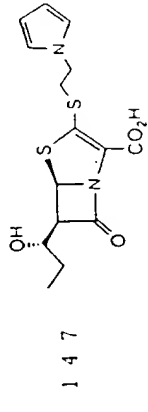
<244>

表 5 9

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
142		3390, 1764, 1693, 1596, 1377	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.72(s, 3H), 3.15-3.30(m, 4H), 3.87-4.02(m, 2H), 4.50(s, 2H), 5.73(d, J=4Hz, 1H), 7.53(t, J=8Hz, 2H), 7.65(t, J=8Hz, 1H), 8.02(dd, J=8Hz, 1H, 2H)
143		3422, 1774, 1686, 1377	(CD ₃ OD-D ₂ O) 5.85(1H, d, J=4.0Hz), 4.01-4.20(2H, m), 3.62-3.79(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.9Hz), 3.20-3.50(3H, m), 3.01-3.20(1H, m), 1.93-2.26(4H, m), 1.85-1.93(1H, m), 1.47-1.63(1H, m), 0.99(3H, t, J=7.4Hz)
144		3420, 1764, 1578, 1376	(CD ₃ OD-D ₂ O) 7.49(5H, s), 5.76(1H, s), 4.00-4.20(2H, m), 4.04(2H, s), 2.75-3.28(10H, m), 1.79-2.92(1H, m), 1.48-1.60(1H, m), 1.00(3H, t, J=5.9Hz)

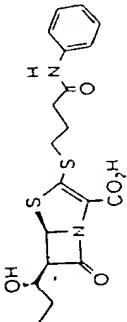
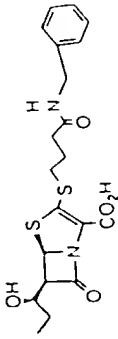
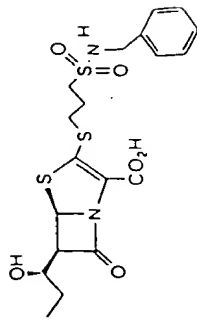
<245>

表 60

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
145		3424, 1770, 1586, 1366	(D ₂ O) 8.45(2H, d, J=5.0Hz), 6.87(1H, t, J=4.9Hz), 5.88(1H, d, J=3.5Hz), 3.99-4.20(2H, m), 3.32-3.69(10H, m), 3.25-3.32(2H, m), 1.75-1.91 (1H, m), 1.45-1.62(1H, m), 0.99(3H, t, J=7.4Hz)
146		3397, 1768, 1666, 1377	(CD ₃ OD-D ₂ O) 5.75(1H, s), 3.96-4.10(2H, m), 3.49-3.69(4H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.01-3.12(1H, m), 2.34-2.49(2H, m), 1.98-2.11(2H, m), 1.78-1.92(1H, m), 1.46-1.61(1H, m), 0.99, 1.00(3H, 各々 t, J=7.3Hz)
147		3431, 1765, 1676, 1499, 1383	(CD ₃ OD-D ₂ O) 6.81(2H, t, J=2.0Hz), 6.14(2H, t, J=2.0Hz), 5.68(1H, dd, J=1.5Hz, 2.5Hz), 4.20-4.30(2H, m), 3.95-4.04(2H, m), 3.35-3.51(1H, m), 3.18-3.35(1H, m), 1.75-1.90(1H, m), 1.40-1.61(1H, m), 0.99(3H, t, J=7.4Hz)

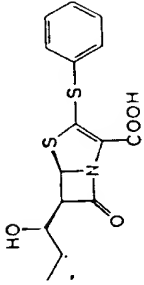
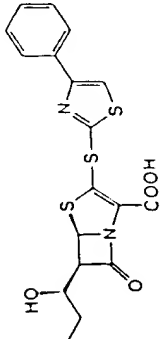
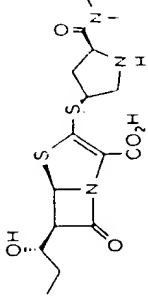
<246>

表 6 1

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
148		3400, 1770, 1664, 1600, 1546, 1445	(CD ₃ OD) 0.98(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H), 2.12(quint, J=7Hz, 2H), 2.56(t, J=7Hz, 2H), 3.00-3.25(m, 2H), 3.90-4.05(m, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.20(t, J=7Hz, 1H), 7.30-7.50(m, 4H)
149		3400, 1768, 1649	(CD ₃ OD) 0.99(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H), 2.03(quint, J=7Hz, 2H), 2.42(t, J=7Hz, 2H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 3.92-4.05(m, 2H), 4.36(s, 2H), 5.73(d, J=4Hz, 1H), 7.28-7.40(m, 5H)
150		3400, 1772, 1304, 1138	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.93-3.98(m, 2H), 4.23(s, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.25- 7.40(m, 5H)

<247>

表 6 2

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
151		3374, 1773, 1684	(CD ₃ OD) 7.64(2H, d, J=6.8Hz), 7.33-7.52(3H, m), 5.57(1H, d, J=3.5Hz), 3.80-3.92 (2H, m), 1.80-1.92(1H, m), 1.38-1.53(1H, m), 0.98(3H, t, J=7.4Hz)
152		1766, 1596, 1386	(D ₂ O) 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.4-1.55(1H, m), 1.7-1.85(1H, m), 3.9- 4.1(2H, m), 5.69(1H, s), 7.4-7.6(3H, m), 7.87(2H, d, J=7.6Hz), 8.00(1H, s)
153		3419, 1767, 1631, 1376	(D ₂ O) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.90-3.00(m, 1H), 2.99(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.40-3.47(m, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 4.02-4.18(m, 3H), 4.48(t, J=8Hz, 1H), 5.81(d, J=3Hz, 1H)

<248>

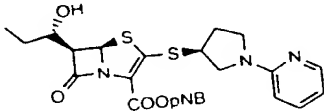
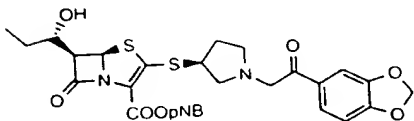
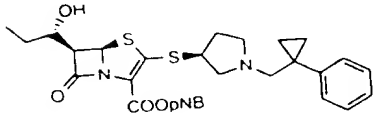
実施例 154～183

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルを用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて、製造例71～95、97、99～113に記載された化合物から製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基またはアセチルチオ基をメルカプト基に変換した化合物を用いる他は同様にして、各々対応するベネム-3-カルボン酸誘導体を得た。

表63～70に、得られた化合物の物性データを示す。

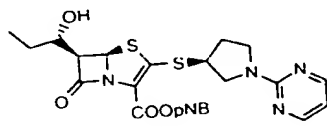
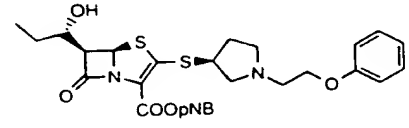
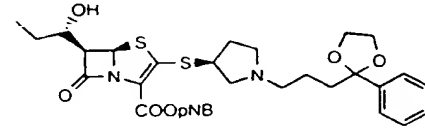
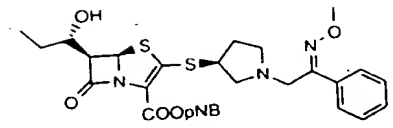
<249>

表 6 3

構 造 式	N	M	R	I R
1 5 4	(CDCl ₃)			
	1.07(3H, d, J=7Hz), 1.58-1.64(1H, m), 1.96-2.02(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.50-2.55(1H, m), 3.51-3.56(1H, m), 3.61-3.70(2H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.01-4.07(2H, m), 5.19(1H, d, J=14Hz), 5.44(1H, d, J=14Hz), 5.79(1H, d, J=4Hz), 6.36(1H, d, J=8Hz), 6.58(1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.46(1H, m), 7.59(2H, d, J=9Hz), 8.16(1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz).			
1 5 5	(CDCl ₃)			
	1.06(3H, t, J=7Hz), 1.57-1.61(1H, m), 1.87-1.91(2H, m), 2.23-2.33(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.64-2.71(1H, m), 2.72-2.80(1H, m), 2.85-2.94(1H, m), 3.24(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.40-3.48(1H, m), 3.50-3.57(1H, m), 3.89(2H, d, J=5Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 6.03(2H, s), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.58-7.62(3H, m), 8.20(2H, d, J=9Hz).			
1 5 6	(CDCl ₃)			
	0.72(2H, m), 0.86(2H, m), 1.05(3H, t, J=7Hz), 1.55-1.64(1H, m), 1.73-1.79(1H, m), 1.95-2.03(1H, m), 2.25-2.30(1H, m), 2.46(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.53(1H, m), 2.65(2H, d, J=5Hz), 2.67-2.72(1H, m), 3.18(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.69-3.72(1H, m), 3.91(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.09-4.12(1H, m), 5.19(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.72(1H, d, J=4Hz), 7.16(1H, m), 7.25(2H, m), 7.31(2H, m), 7.60(2H, d, J=9Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz).			

<250>

表 6 4

構 造 式	N M R	I R
1 5 7 	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.57-1.64 (1H, m), 1.97-2.02(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 3.70-3.82(3H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3.99-4.05(1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 5.19(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.79 (1H, d, J=4Hz), 6.53(1H, dd, J=5Hz, 5Hz), 7.59(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz), 8.33 (2H, d, J=5Hz)	2985 1790 1695 1585 (CHCl ₃)
1 5 8 	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.59-1.63 (1H, m), 1.87-1.90(1H, m), 1.98-2.00(1H, m), 2.39-2.42 (1H, m), 2.65-2.83(3H, m), 2.89-2.95(2H, m), 3.32(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.83(1H, brs), 3.91-3.94(1H, m), 4.08-4.14 (3H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 5.89-6.96(3H, m), 7.26-7.30(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)	1785 1690 1600 (CHCl ₃)
1 5 9 	(CDCl ₃) 1.07(3H, m), 1.54-1.70(3H, m), 1.91(3H, m), 2.38-2.78(6H, m), 2.97-3.04(1H, m), 3.76(3H, m), 3.89-4.02(3H, m), 4.62(1H, m), 5.19(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.32(3H, m), 7.42(2H, m), 7.60 (2H, d, J=9Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz)	2960 1790 1690 (CHCl ₃)
1 6 0 	(CDCl ₃) 1.05(3H, t, J=7Hz), 1.56-1.62 (1H, m), 1.78-1.85(1H, m), 1.95-2.01(1H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.62(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.69(2H, t, J=7Hz), 3.18(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.71-3.78(3H, m), 3.91(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3.97(3H, s), 4.09-4.14(1H, m), 5.19(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.72(1H, d, J=4Hz), 7.34(3H, m), 7.60(2H, d, J=9Hz), 7.75(2H, m), 8.20(2H, d, J=9Hz)	2940 1790 1695 (CHCl ₃)

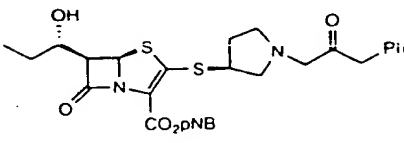
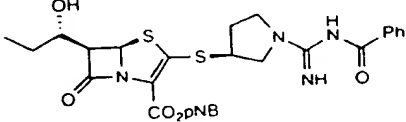
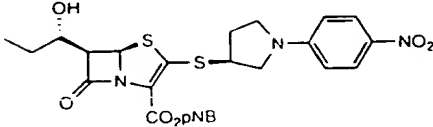
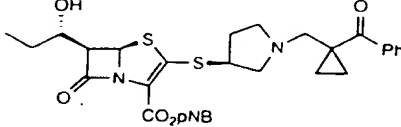
<251>

表 6 5

構 造 式	N M R	I R
1 6 1	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.28(6H, d, J=7Hz), 1.58-1.63(1H, m), 1.90-2.02(2H, m), 2.37-2.43(1H, m), 2.64-2.67(1H, m), 2.78-2.90(3H, m), 3.13-3.18(1H, m), 3.78(2H, s), 3.44(3H, s), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.47(1H, t, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 6.71(1H, s), 6.83(1H, d, J=10Hz), 7.60-7.64(3H, m), 8.21(2H, d, J=9Hz)	1785 1690 1600 1570 (CHCl ₃)
1 6 2	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.85-2.03(2H, m), 2.38-2.46(1H, m), 2.57-2.94(5H, m), 3.01-3.17(3H, m), 3.30(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.80-3.97(2H, m), 4.08-4.16(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.47(1H, d, J=14Hz), 5.77(1H, d, J=4Hz), 7.12-7.20(4H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.22(2H, d, J=9Hz)	1785 1690 (CHCl ₃)
1 6 3	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=8Hz), 1.56-1.63(1H, m), 1.80-1.86(1H, m), 1.94(3H, m), 2.30-2.35(1H, m), 2.50-2.64(5H, m), 3.03(2H, t, J=7Hz), 3.11(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.74-3.78(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.09-4.14(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=9Hz), 7.45(2H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.54(1H, dd, J=7Hz, 7Hz), 7.60(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, d, J=7Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz)	1790 1685 (CHCl ₃)
1 6 4	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.5Hz), 1.48-1.92(8H, m), 1.96-2.05(1H, m), 2.35-2.48(1H, m), 2.59(1H, dd, J=6.1 and 10.0Hz), 2.60-2.70(1H, m), 2.82-2.94(2H, m), 3.35-3.41(1H, m), 3.44(2H, s), 3.80-3.88(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4.1 and 10.4Hz), 4.08-4.17(1H, m), 5.20(1H, d, J=13.6Hz), 5.45(1H, d, J=13.6Hz), 5.75(1H, d, J=4.0Hz), 7.59-7.64(2H, m), 8.20-8.25(2H, m)	2960 1786 1685 1522 (NaCl)

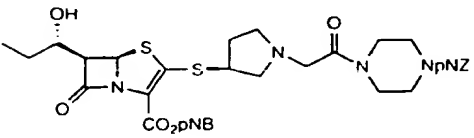
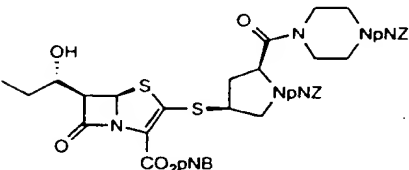
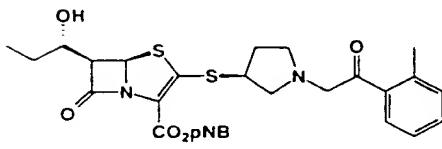
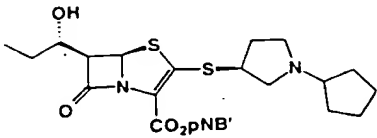
<252>

表 6 6

構 造 式	N M R	I R
<p>1 6 5</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.06(3H, t, J=7.3Hz), 1.54-1.66 (1H, m), 1.76-1.90(1H, m), 1.95- 2.05(1H, m), 2.34-2.46(1H, m), 2.56-2.81(3H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.26(1H, dd, J=7.2 and 9.9Hz), 3.38-3.41(2H, m), 3.70- 3.73(2H, m), 3.75-3.90(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0 and 10.3Hz), 5.19(1H, d, J=13.8Hz), 5.44 (1H, d, J=13.8Hz), 5.73(1H, d, J=4.0Hz), 7.19-7.36(5H, m), 7.59-7.64(2H, m), 8.18-8.23(2H, m)</p>	<p>3421 2964 1783 1722 1520 (NaCl)</p>
<p>1 6 6</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.66 (1H, m), 1.92-2.22(3H, m), 2.45- 2.57(1H, m), 3.45-3.82(5H, m), 3.45-4.09(2H, m), 5.20(1H, d, J= 13.6Hz), 5.45(1H, d, J=13.6Hz), 5.81(1H, d, J=4.0Hz), 7.36-7.71 (5H, m), 8.18-8.26(4H, m)</p>	<p>3356 1785 1559 1346 (KBr)</p>
<p>1 6 7</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.56- 1.68(1H, m), 1.95-2.06(1H, m), 2.13-2.27(1H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 3.39(1H, d, J=11.0Hz), 3.47-3.66(3H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.03-4.16(1H, m), 4.65-4.70(1H, brs), 5.19 (1H, d, J=13.7Hz), 5.45(1H, d, J=13.7Hz), 5.83(1H, d, J=4.0Hz), 6.45-6.51(2H, m), 7.58-7.63(2H, m), 8.10- 8.16(2H, m), 8.18-8.23(2H, m)</p>	<p>3649 2862 1784 1600 1520 (NaCl)</p>
<p>1 6 8</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>0.76-0.82(2H, m), 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.23-1.31(2H, m), 1.52-1.64(1H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.93-2.05(1H, m), 2.15-2.28(1H, m), 2.38-2.59 (3H, m), 2.77(1H, d, J=12.8Hz), 2.82(1H, d, J=12.8Hz), 3.05 (1H, dd, J=7.4 and 10.0Hz), 3.62-3.70(1H, m), 3.92(1H, dd, J=4.0 and 10.5Hz), 4.08-4.16 (1H, m), 5.19(1H, d, J=13.8Hz), 5.45(1H, d, J=13.8Hz), 5.72 (1H, d, J=4.0Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 7.47-7.53(1H, m), 7.59- 7.64(2H, m), 7.79-7.84(2H, m), 8.18-8.25(2H, m)</p>	<p>2965 1782 1672 1552 1346 (NaCl)</p>

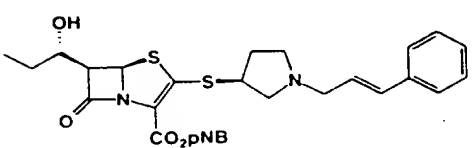
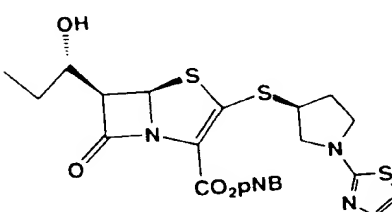
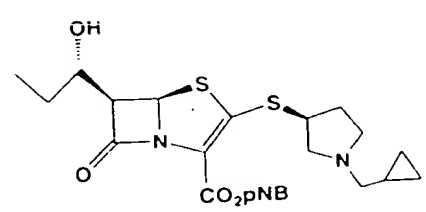
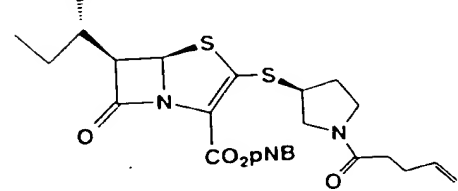
<253>

表 6 7

構 造 式	N M R	I R
1 6 9	(CDCl ₃) 1.06(3H,t,J=7.4Hz),1.56-1.65 (1H,m),1.78-2.04(2H,m),2.33- 2.45(1H,m),2.58-2.86(3H,m), 3.10-3.21(1H,m),3.30-3.39 (2H,m),3.45-3.78(8H,m), 3.79-3.88(1H,m), 3.93(1H,dd,J=4.0 and 10.6Hz),4.07-4.16(1H,m), 5.15-5.48(4H,m),5.74 (1H,d,J=4.0Hz),7.51(2H,d, J=8.5Hz),7.59(2H,d,J=8.5Hz), 8.18-8.27(4H,m)	3400 2934 1783 1702 1522 1347 (KBr)
		
1 7 0	(CDCl ₃) 1.06(3H,t,J=7.4Hz),1.50- 1.70(2H,m),1.94-2.08(1H,m), 2.69-2.85(1H,m),3.26-3.87 (11H,m),3.95(1H,dd,J=3.9 and 10.4Hz),4.25-4.35(1H,m), 4.70-4.79(1H,m),5.18-5.48 (6H,m),5.78(1H,d,J=3.9Hz), 7.48-7.65(6H,m),8.15-8.26(6H,m)	3402 2930 1786 1706 1347 (KBr)
		
1 7 1	(CDCl ₃) 1.06(3H,t,J=7.3Hz),1.45- 1.65(1H,m),1.85-1.95(1H,m), 1.95-2.05(1H,m),2.25-2.4 (1H,m),2.49(3H,s),2.6-2.8 (2H,m),2.9-3.0(1H,m),3.25- 3.35(1H,m),3.8-3.9(3H,m), 3.9-3.95(1H,m),4.1-4.2 (1H,m),5.21(1H,d,J=13.4Hz), 5.46(1H,d,J=13.4Hz),5.75 (1H,d,J=4.0Hz),7.2-7.3(2H,m), 7.3-7.4(1H,m),7.55-7.7(3H,m), 8.21(2H,d,J=8.7Hz)	1346 1522 1691 1786 2962 (KBr)
		
1 7 2	(CDCl ₃) 1.06(3H,t,J=7.4Hz),1.35- 1.9(11H,m),2.2-2.3(1H,m), 3.0-3.2(2H,m),3.2-3.3(1H,m), 3.4-3.55(2H,m),3.93(1H,dd, J=4.0Hz,10.4Hz),4.1-4.2 (1H,m),5.20(1H,d,J=14.0Hz), 5.46(1H,d,J=14.0Hz),5.75 (1H,d,J=4.0Hz),7.61(2H,d, J=8.7Hz),8.21(2H,d,J=8.7Hz)	1346 1522 1685 1786 2957 (KBr)
		

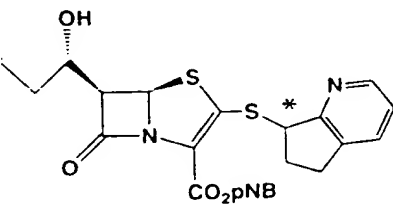
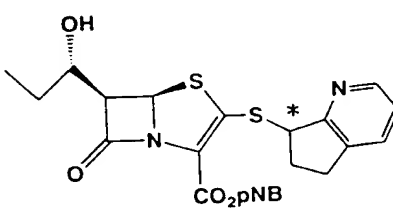
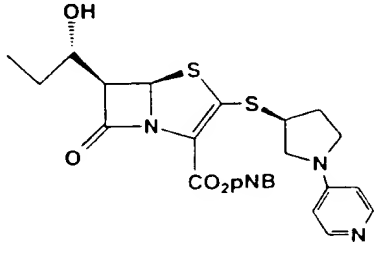
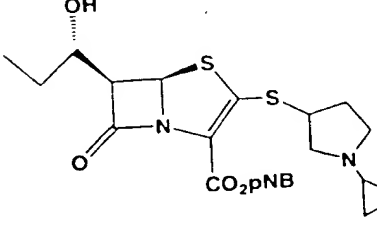
<254>

表 6 8

構 造 式	N M R	I R
<p>1 7 3</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.7(1H, m), 1.8-1.95(1H, m), 2.25-2.35(1H, m), 2.6-2.65(2H, m), 2.65-2.75(2H, m), 3.05-3.1(1H, m), 3.2-3.35(2H, m), 3.5-3.6(1H, m), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.1-4.15(1H, m), 5.20(1H, d, J=13.6Hz), 5.46(1H, d, J=13.6Hz), 5.74(1H, d, J=4.0Hz), 6.25-6.35(1H, m), 6.54(1H, d, J=15.7Hz), 7.2-7.45(5H, m), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz)</p>	<p>1346 1497 1522 1785 2960 (KBr)</p>
<p>1 7 4</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.08(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.50-3.70(m, 4H), 3.95(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.00-4.20(m, 2H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.31(d, J=14Hz, 1H), 5.78(d, J=4Hz, 1H), 6.53(d, J=3Hz, 1H), 7.20(d, J=3Hz, 1H), 7.59(d, J=8Hz, 2H), 8.19(d, J=8Hz, 2H)</p>	<p>1782 1540 1332 (KBr)</p>
<p>1 7 5</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>0.12(2H, m), 0.52(2H, m), 0.89(1H, m), 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.85(1H, m), 1.90(1H, m), 2.33(3H, m), 2.50-2.63(2H, m), 2.77(1H, m), 3.29(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.84(1H, m), 3.93(1H, m), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.76(1H, d, J=4Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)</p>	<p>2965 1785 1685 (NaCl)</p>
<p>1 7 6</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.07(t, 7Hz, 3H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.30-2.50(m, 4H), 3.50-3.75(m, 4H), 3.84-4.2(m, 3H), 4.95-5.10(m, 2H), 5.15-5.25(m, 1H), 5.45(d, J=13Hz, 1H), 5.78-5.92(m, 2H), 7.60(d, J=9Hz, 2H), 8.21(d, J=9Hz, 2H)</p>	

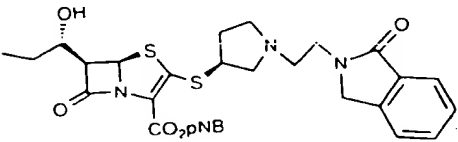
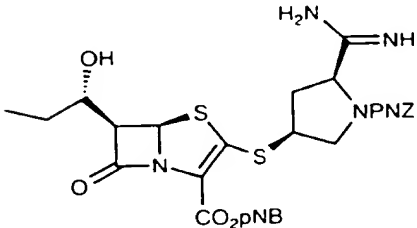
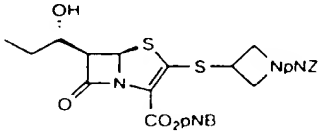
<255>

表 6 9

構 造 式	N M R	I R
<p>1 7 7</p>  <p>(* : 異性体 A)</p>	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.06(t, 7Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.35- 2.45(m, 1H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.93(dd, J=7Hz, 4Hz, 1H), 4.20-4.27(m, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 5.18(d, J=13Hz, 1H), 5.43(d, J=13Hz, 1H), 5.78(d, J=4Hz, 1H) 7.14(dd, J=7Hz, 5Hz, 1H), 7.55 (d, J=7Hz, 1H), 7.58(d, J=9Hz, 2H), 8.18(d, J=9Hz, 2H), 8.43(d, J=5Hz, 1H)</p>	<p>3400 1784 1520 (KBr)</p>
<p>1 7 8</p>  <p>(* : 異性体 B)</p>	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.08(t, J=7Hz, 3H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.95(dd, J= 10Hz, 4Hz, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.95(dd, J=8Hz, 4Hz, 1H), 5.18 (d, J=14Hz, 1H), 5.43(d, J=14Hz, 1H), 5.79(d, J=4Hz, 1H), 7.15(dd, J=8Hz, 5Hz, 1H), 7.55(d, J=8Hz, 1H), 7.59 (d, J=9Hz, 2H), 8.18(d, J=9Hz, 2H), 8.46(d, J=5Hz, 1H)</p>	<p>3400 1789 1520 (KBr)</p>
<p>1 7 9</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>1.07(t, J=7Hz, 3H), 1.57-1.67(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.53-2.65(m, 1H), 3.50-3.65(m, 3H), 3.95-4.03(m, 2H), 4.05-4.17(m, 2H), 5.18(d, J=14Hz, 1H), 5.45(d, J=14Hz, 1H), 5.81(d, J=4Hz, 1H), 6.49(d, J=7Hz, 2H), 7.59(d, J=9Hz, 2H), 8.18-8.23(m, 4H)</p>	
<p>1 8 0</p> 	<p>(CDCl₃)</p> <p>0.40-0.48(m, 4H), 1.05-1.12(m, 3H), 1.58-1.70(m, 1H), 1.80-1.20(m, 2H), 1.65-1.80(m, 3H), 3.18-3.32(m, 1H), 3.40-3.60(m, 1H), 3.70-3.82(m, 1H), 3.90-3.98(m, 1H), 4.10-4.25(m, 2H), 5.25(d, J=13Hz, 1H), 5.42(d, J=13Hz, 1H), 5.74(d, J=4Hz, 1/2H), 5.75(d, J=4Hz, 1/2H), 7.60(d, J=9Hz, 2H), 8.23(d, J=9Hz, 2H)</p>	<p>1786 1522 1347 (KBr)</p>

<256>

表 7 0

構 造 式	N	M	R	I R
1 8 1	(CDCl ₃)			
	1.06(3H,t,J=7Hz), 1.56-1.68 (1H,m), 1.80-1.89(1H,m), 1.94-2.02(1H,m), 2.28-2.35 (1H,m), 2.69-2.81(5H,m), 3.11-3.18(1H,m), 3.72-3.75 (3H,m), 3.94(1H,dd,J=4Hz,10Hz), 4.11(1H,m), 4.49(2H,s), 5.18 (1H,d,J=14Hz), 5.44(1H,d, J=14Hz), 5.74(1H,d,J=4Hz), 7.44(2H,m), 7.52(1H,m), 7.60 (2H,d,J=9Hz), 7.84(1H,m), 8.20(2H,d,J=9Hz)			
1 8 2	(CDCl ₃)			3337 1787 1686 1345 (NaCl)
	1.02-1.11(3H,m), 1.55-1.68 (1H,m), 1.92-2.06(1H,m), 2.40-2.87(2H,m), 3.51-3.61 (1H,m), 3.80-4.28(4H,m), 4.34-4.54(1H,m), 5.16-5.50 (4H,m), 5.75-5.82(1H,m), 7.50-7.67(4H,m), 8.18-8.29(4H,m)			
1 8 3	(CDCl ₃)			
	1.08(3H,t,J=7.3Hz), 1.54- 1.65(1H,m), 1.92-2.04(1H,m), 3.88-4.21(5H,m), 4.37-4.52 (2H,m), 5.19 (2H,s), 5.22 (1H,d,J=13.6Hz), 5.46 (1H,d,J=13.6Hz), 5.78 (1H,d,J=4.1Hz), 7.46-7.51 (2H,m), 7.56-7.62(2H,m), 8.18-8.23(4H,m)			

<257>

実施例 184

2-[(1,5-ジヒドロ-1,5-ジオキソ-2,4-ベンゾチエピン)-3-イリデン]-2-[(3R,4S)-3-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

乾燥テトラヒドロフラン 20 ml 中の 2-[(3R,4S)-3-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステル 2.55 g (4.68 ミリモル) の溶液にアルゴン気流下、-78°C で、リチウムヘキサメチルジシラジドの 1N-テトラヒドロフラン溶液 7.0 ml (7.00 ミリモル) を加えた。5 分後、反応混合物に二硫化炭素 0.56 ml (9.31 ミリモル) を加え、さらに 10 分後、乾燥テトラヒドロフラン 0.5 ml 中の塩化フタロイル 0.81 ml (5.62 ミリモル) の溶液を加えた。30 分後、反応混合物に酢酸 0.40 ml (6.99 ミリモル) を加えた後、酢酸エチル 100 ml に注下し、飽和食塩水 50 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物の粗生成物 (3.70 g) を得た。

NMR (CDCl₃):

0.01 (3H, s), 0.04, 0.05 (total 3H, s), 0.81, 0.82 (total 9H, s), 0.93, 0.95 (total 3H, t, 7.5 Hz), 1.45-1.8 (2H, m), 3.15-3.2 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 5.09, 5.16 (total 1H, d, J = 13.3 Hz), 5.21, 5.31 (total 1H, d, J = 13.3 Hz), 5.45, 5.51 (total 1H, d, J = 2.7 Hz), 7.3-7.4 (3H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.8-7.95 (2H, m), 8.0-8.15 (1H, m), 8.22, 8.22 (total 2H, d, J = 8.7 Hz)

実施例 185

2-〔(1, 5-ジヒドロ-1, 5-ジオキソ-2, 4-ベンゾチエピン)
 -3-イリデン〕-2-〔(3R, 4S)-3-((S)-1-tert
 -ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-クロロ-2-アゼチジノ
 ン-1-イル〕酢酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

乾燥塩化メチレン 20 ml 中の粗 2-〔(1, 5-ジヒドロ-1, 5-ジオキ
 ソ-2, 4-ベンゾチエピン)-3-イリデン〕-2-〔(3R, 4S)-3-((
 (S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニル
 チオ-2-アゼチジノン-1-イル〕酢酸 p-ニトロベンジルエステル 3.7
 0 g の溶液に氷冷アルゴン気流下、塩化スルフリル 0.70 ml (8.57 ミリ
 モル) を加えた。15 分後、反応混合物に酢酸アリル 1.5 ml (13.9 ミリ
 モル) を加えた後、酢酸エチル 100 ml に注下し、飽和炭酸水素ナトリウム
 水溶液 50 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄した。有機相を無水硫
 酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 25 g を用
 いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:3, V/V) により、
 標記化合物の微黄色固形物 2.32 g (収率 73%) を得た。

NMR (CDCl₃):

0.02 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.82, 0.84 (total 9H,
 s), 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.55-1.7 (2H, m),
 3.57 (1H, br s), 4.0-4.1 (1H, m), 5.22, 5.24
 (total 1H, d, J=13.2 Hz), 5.43, 5.45 (total 1H, d,
 J=13.2 Hz), 5.93, 5.95 (total 1H, br s), 7.54,
 7.55 (total 2H, d, J=8.6 Hz), 7.6-7.7 (1H, m),
 7.8-7.95 (2H, m), 8.1-8.2 (1H, m), 8.24 (2H,
 d, J=8.6 Hz)

実施例 186

(5R, 6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオ
 キシプロピル)-2-メルカプトベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベン
 ジルエステル (トリエチルアミン複合体) の合成:

<259>

乾燥塩化メチレン 15 ml 中の 2-〔(1,5-ジヒドロ-1,5-ジオキソ-2,4-ベンゾチエピン)-3-イリデン〕-2-〔(3R,4S)-3-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-クロロ-2-アゼチジノン-1-イル〕酢酸 p-ニトロベンジルエステル 2.31 g (3.42 ミリモル) の溶液に、氷冷アルゴン気流下、乾燥塩化メチレン溶液 1 ml 中のメチルアミン 30% のメタノール溶液 1.06 ml (10.2 ミリモル) およびトリエチルアミン 1.43 ml (10.3 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温とし、1 時間後、塩化メチレン 150 ml に注下し、水 150 ml で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、標記化合物の褐色固形物 2.09 g (収率 100%) を得た。

NMR (CDCl₃):

0.10 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (7H, t, J = 7.3 Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 2.8-3.0 (6H, m), 3.96 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 10.0 Hz), 4.35-4.4 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.44 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.54 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.45-7.7 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m)

実施例 187

(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-(2-インダニル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

乾燥テトラヒドロフラン 1.5 ml 中の (5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メルカプトベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (トリエチルアミン複合体) 161.6 mg (0.26 ミリモル) の溶液に、アルゴン気流下、室温でトリフェニルホスフィン 100.5 mg (0.65 ミリモル) および 2-ヒドロキシインダン 50.6 mg (0.38 ミリモル) を加えた。反応混合物を氷冷し、アゾジカルボ

ン酸ジエチル 61 μ l (0.39 ミリ^{<260>}モル)を加えた。30分後、反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 10 gを用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:10, V/V) より、標記化合物の微黄色油状物 65.4 mg (収率 40%)を得た。

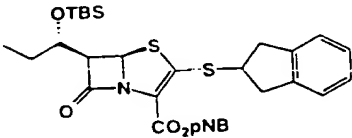
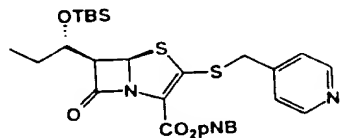
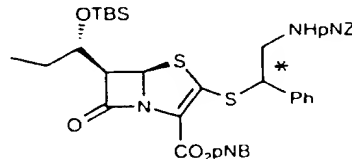
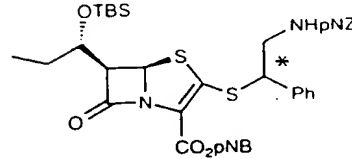
実施例 188~190

実施例 187において、2-ヒドロキシインダンに代えて種々のヒドロキシ化合物を用いた他は、同様にして、各々対応するベネム誘導体を得た。

表 71 に、実施例 187~190 で得られた化合物の構造式及び物性データを示す。

<261>

表 7 1

構 造 式	N	M	R
1 8 7	(CDCl ₃) 0.14(6H,s),0.89(9H,s),1.01(3H,t, J=7.4Hz),1.75-1.95(2H,m),3.09 (1H,dd,J=5.8Hz,16.6Hz),3.12 (1H,dd,J=5.8Hz,16.6Hz),3.47 (1H,dd,J=7.7Hz,16.6Hz),3.55 (1H,dd,J=7.7Hz,16.6Hz),4.1-4.25 (2H,m),4.35-4.45(1H,m),5.18 (1H,d,J=13.7Hz),5.44(1H,d,J=13.7Hz), 5.75(1H,d,J=4.0Hz),7.15-7.25(4H,m), 7.58(2H,d,J=8.7Hz),8.18 (2H,d,J=8.7Hz)		
			
1 8 8	(CDCl ₃) 0.02(3H,s),0.07(3H,s),0.86(9H,s), 0.97(3H,t,J=7.4Hz),1.7-1.9(2H,m), 4.08(1H,dd,J=4.0Hz,9.6Hz),4.13 (1H,d,J=14.4Hz),4.22(1H,d,J=14.4Hz), 4.2-4.3(1H,m),5.21(1H,d,J=13.7Hz), 5.47(1H,d,J=13.7Hz),5.67(1H,d, J=4.0Hz),7.29(2H,d,J=6.0Hz),7.60 (2H,d,J=8.7Hz),8.21(2H,d,J=8.7Hz), 8.58(2H,d,J=6.0Hz)		
			
1 8 9	(CDCl ₃) 0.11(6H,s),0.86(9H,s),0.97(3H,t, J=7.4Hz),1.7-1.9(2H,m),3.6-3.75 (2H,m),4.04(1H,dd,J=4.0Hz,9.7Hz), 4.2-4.3(1H,m),4.55-4.65(1H,m), 5.0-5.1(1H,m),5.16(1H,d,J=13.4Hz), 5.19(1H,d,J=13.7Hz),5.20(1H,d, J=13.4Hz),5.46(1H,d,J=13.7Hz), 5.54(1H,d,J=4.0Hz),7.25-7.4(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.6Hz),7.60(2H,d,J=8.6Hz), 8.20(2H,d,J=8.6Hz),8.21(2H,d,J=8.6Hz)		
 (* : 異性体 A)			
1 9 0	(CDCl ₃) -0.12(3H,s),-0.01(3H,s),0.83(9H,s), 0.93(3H,t,J=7.4Hz),1.65-1.85(2H,m), 3.6-3.7(2H,m),4.04(1H,dd,J=3.8Hz, 9.9Hz),4.1-4.2(1H,m),4.55-4.65(1H,m), 5.05-5.15(1H,m),5.16(1H,d,J=13.0Hz), 5.20(1H,d,J=13.8Hz),5.21(1H,d,J= 13.0Hz),5.49(1H,d,J=13.8Hz),5.64 (1H,d,J=3.8Hz),7.25-7.4(5H,m),7.47 (2H,d,J=8.3Hz),7.62(2H,d,J=8.3Hz), 8.21(4H,d,J=8.3Hz)		
 (* : 異性体 B)			

<262>

実施例 191

(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-(3,4-ジクロルベンジル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

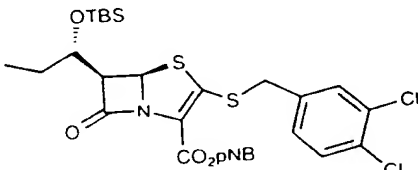
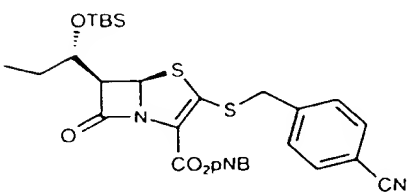
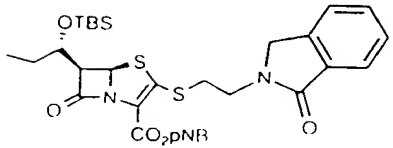
乾燥塩化メチレン 1.3 ml 中の (5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メルカプトペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (トリエチルアミン複合体) 248 mg (0.406 ミリモル) の溶液に、アルゴン気流下、室温でトリエチルアミン 85 μ l (0.61 ミリモル) および 3,4-ジクロルベンジルクロリド 112 μ l (0.81 ミリモル) を加えた。70 分後、反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 10 g を用いてカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン 1:5, V/V) を行ない標記化合物の微黄色油状物 282 mg (収率 69%) を得た

実施例 192 ~ 193

実施例 191 の 3,4-ジクロルベンジルクロリドに代えて適切なハロゲン化合物を用い、それぞれ対応するペネム誘導体を得た。表 72 に実施例 191 ~ 193 で得た化合物の構造式及び物性データを示す。

<263>

表 7 2

構 造 式	N	M	R
<p>1 9 1</p> 	(CDCl ₃)		<p>0.03(3H,s), 0.08(3H,s), 0.86(9H,s), 0.98(3H,t, J=7.4Hz), 1.7-1.9(2H,m), 4.08(1H,dd, J=4.0Hz, 9.7Hz), 4.11 (1H,d, J=14.0Hz), 4.18(1H,d, J=14.0Hz), 4.25(1H,dt, J=4.5Hz, 9.7Hz), 5.20 (1H,d, J=13.7Hz), 5.47(1H,d, J=13.7Hz), 5.68(1H,d, J=4.0Hz), 7.22(1H,dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.43(1H,d, J=8.3Hz), 7.49(1H,d, J=1.9Hz), 7.60(2H,d, J=8.7Hz), 8.21(2H,d, J=8.7Hz)</p>
<p>1 9 2</p> 	(CDCl ₃)		<p>0.02(3H,s), 0.08(3H,s), 0.86(9H,s), 0.98(3H,t, J=7.4Hz), 1.7-1.9(2H,m), 4.08(1H,dd, J=4.0Hz, 9.6Hz), 4.15- 4.3(1H,m), 4.20(1H,d, J=14.0Hz), 4.28(1H,d, J=14.0Hz), 5.20(1H,d, J=13.7Hz), 5.46(1H,d, J=13.7Hz), 5.67(1H,d, J=4.0Hz), 7.48(2H,d, J=8.2Hz), 7.60(2H,d, J=8.7Hz), 7.62(2H,d, J=8.2Hz), 8.21(2H,d, J=8.7Hz)</p>
<p>1 9 3</p> 	(CDCl ₃)		<p>0.12(6H,s), 0.89(9H,s), 0.98 (3H,t, J=7Hz), 1.78-1.82(2H,m), 3.24-3.32(1H,m), 3.38-3.41 (1H,m), 3.90-4.10(3H,m), 4.49(2H,s), 5.19(1H,d, J=14Hz), 5.44(1H,d, J=14Hz), 5.65(1H,d, J=4Hz), 7.41-7.49 (2H,m), 7.53-7.59(3H,m), 7.84(1H,d, J=8Hz), 8.19(2H,d, J=9Hz)</p>

<264>

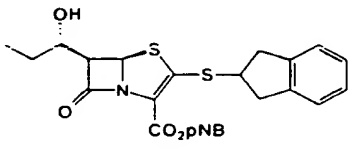
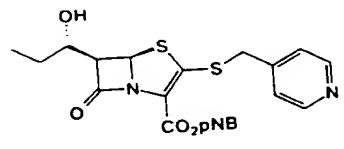
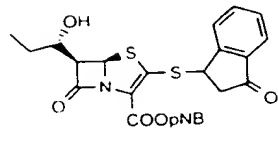
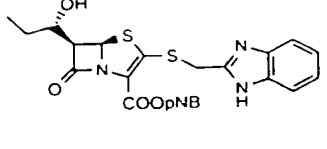
実施例 194～202

実施例 12において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸アリルエステルに代えて、種々の6位水酸基保護ペネム誘導体を用いた他は、同様にして、各々対応する6位水酸基脱保護ペネム誘導体を得た。

実施例 194～202で得られた6位水酸基脱保護ペネム誘導体の物性データを、表73～75に示す。

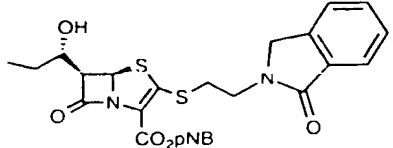
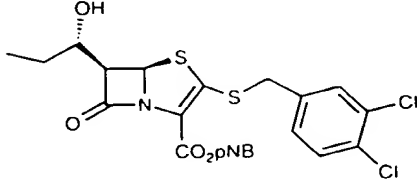
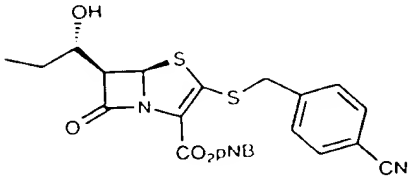
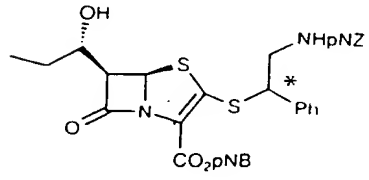
<265>

表 7 3

構造式	N	M	R
194	(CDCl ₃) 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.95-2.1(2H, m), 3.08(1H, dd, J=5.8Hz, 16.5Hz), 3.13(1H, dd, J=5.8Hz, 16.5Hz), 3.48(1H, dd, J=7.7Hz, 16.5Hz), 3.55(1H, dd, J=7.7Hz, 16.5Hz), 3.96(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 4.1-4.2(2H, m), 5.18(1H, d, J=13.7Hz), 5.45(1H, d, J=13.7Hz), 5.79(1H, d, J=4.0Hz), 7.15-7.25(4H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz)		
			
195	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.5Hz), 1.9-2.05(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.0-4.1(1H, m), 4.13(1H, d, J=14.0Hz), 4.25(1H, d, J=14.0Hz), 5.21(1H, d, J=13.6Hz), 5.47(1H, d, J=13.6Hz), 5.72(1H, d, J=4.0Hz), 7.30(2H, d, J=5.9Hz), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 8.59(2H, d, J=5.9Hz)		
			
196	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.58-1.64(1H, m), 1.91-2.02(1H, m), 3.20-3.29(1H, m), 3.70-3.95(2H, m), 4.25-4.28(1H, m), 5.20-5.32(1H, m), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.75-5.79(1H, m), 7.41-7.79(6H, m), 8.18-9.24(2H, m)		
			
197	(CDCl ₃) 1.01(3H, t, J=7Hz), 1.47-1.51(1H, m), 1.87-1.95(1H, m), 3.92(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3.97-4.03(1H, m), 4.47(1H, d, J=16Hz), 4.52(1H, d, J=16Hz), 5.22(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.59(1H, d, J=4Hz), 7.26-7.30(2H, m), 7.68-7.64(4H, m), 8.19-8.23(2H, m)		
			

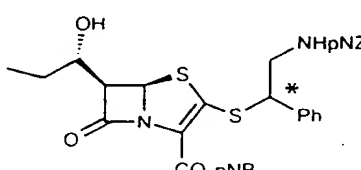
<266>

表 7 4

構 造 式	N	M	R
<p>1 9 8</p> 	(CDCl ₃)		<p>1.03(3H,t,J=7Hz),1.53-1.60(1H,m), 1.90-1.96(1H,m),2.22(1H,d,J=5Hz), 3.29-3.39(2H,m),3.90-4.00(3H,m), 4.50(2H,s),5.19(1H,d,J=14Hz), 5.44(1H,d,J=14Hz),5.69(1H,d,J=4Hz), 7.42-7.49(2H,m),7.53-7.57(1H,m), 7.59(2H,d,J=9Hz),7.84(1H,d,J=8Hz), 8.19(2H,d,J=9Hz)</p>
<p>1 9 9</p> 	(CDCl ₃)		<p>1.06(3H,t,J=7.4Hz),1.5-1.65(1H,m), 1.65(1H,d,J=5.4Hz),1.9-2.05(1H,m), 3.94(1H,dd,J=4.0Hz,10.4Hz), 4.05-4.15(1H,m),4.11(1H,d,J=13.3Hz), 4.22(1H,d,J=13.3Hz),5.20(1H,d, J=13.7Hz),5.46(1H,d,J=13.7Hz), 5.73(1H,d,J=4.0Hz),7.19(1H,dd, J=2.0Hz,8.2Hz),7.41(1H,d,J=8.2Hz), 7.47(1H,d,J=2.0Hz),7.60(2H,d,J=8. 7Hz),8.21(2H,d,J=8.7Hz)</p>
<p>2 0 0</p> 	(CDCl ₃)		<p>1.06(3H,t,J=7.4Hz),1.55-1.7(2H,m), 1.9-2.05(1H,m),3.97(1H,dd,J=4.0Hz, 10.4Hz),4.0-4.15(1H,m),4.20(1H,d, J=13.5Hz),4.32(1H,d,J=13.5Hz), 5.20(1H,d,J=13.7Hz),5.46(1H,d, J=13.7Hz),5.73(1H,d,J=4.0Hz), 7.47(2H,d,J=8.2Hz),7.60(2H,d, J=8.7Hz),7.64(2H,d,J=8.2Hz), 8.21(2H,d,J=8.7Hz)</p>
<p>2 0 1</p> 	(CDCl ₃)		<p>1.05(3H,t,J=7.4Hz),1.5-1.65(1H,m), 1.9-2.0(2H,m),3.6-3.7(1H,m), 3.7-3.8(1H,m),3.90(1H,dd, J=4.0Hz,10.3Hz),4.05-4.15(1H,m), 4.55-4.65(1H,m),5.0-5.1(1H,m), 5.19(2H,s),5.19(1H,d,J=13.7Hz), 5.45(1H,d,J=13.7Hz),5.60(1H,d,J= 4.0Hz),7.25-7.4(5H,m),7.46(2H,d, J=8.6Hz),7.59(2H,d,J=8.6Hz), 8.20(4H,d,J=8.6Hz)</p>
(* : 異性体 A)			

<267>

表 7 5

構 造 式	N	M	R
<p>2 0 2</p>  <p>(* : 異性体 B)</p>	(CDCl ₃)		
	1.02(3H,t,J=7.4Hz),	1.5-1.6(1H,m),	
	1.64(1H,d,J=5.3Hz),	1.85-2.0(1H,m),	
	3.65-3.75(1H,m),	3.75-3.9(1H,m),	
	3.90(1H,dd,J=3.9Hz,10.4Hz),		
	3.95-4.05(1H,m),	4.55-4.65(1H,m),	
	5.0-5.1(1H,m),	5.17(2H,s),	5.20
	(1H,d,J=13.8Hz),	5.47(1H,d,J=13.8Hz),	
	5.67(1H,d,J=3.9Hz),	7.25-7.45(5H,m),	
	7.45(2H,d,J=7.9Hz),	7.61(2H,d,	
	J=8.7Hz),	8.20(2H,d,J=7.9Hz),	
	8.21(2H,d,J=8.7Hz)		

<268>

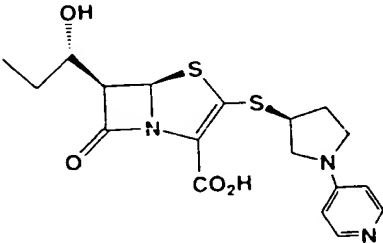
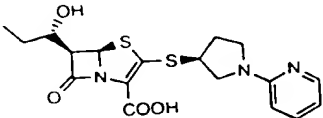
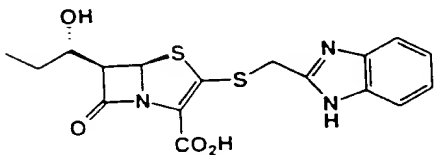
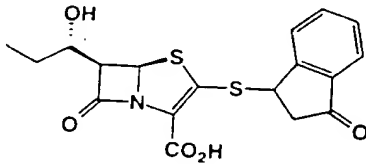
実施例 203～243

実施例48において、(5R,6R)-2-((S)-1-アリルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて種々のベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル誘導体を用いた他は同様にして、各々対応するベネム-3-カルボン酸誘導体を得た。

表76～86に、実施例203～243で得られた化合物の物性データを示す。

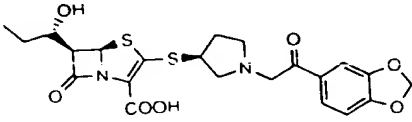
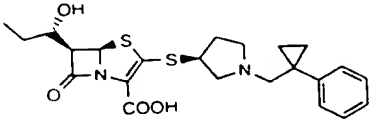
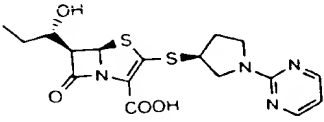
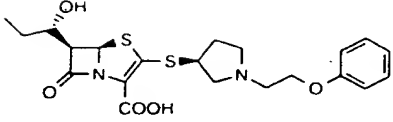
<269>

表 7 6

構 造 式	N M R	I R
2 0 3 	(D ₂ O-CD ₃ OD) 1.02(t, 7Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.82-1.92(m, 1H), 2.19-2.30(m, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 3.62-3.80(m, 3H), 4.00-4.08(m, 3H), 4.15-4.23 (m, 1H), 5.79(brs, 1H), 6.82 (d, J=7Hz, 2H), 8.08(d, J=7Hz, 2H)	3429 1764 1648 1550 1376 (KBr)
2 0 4 	(CD ₃ OD) 1.04(3H, t, J=7Hz), 1.50-1.57 (1H, m), 1.88-1.93(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 3.55-3.58(1H, m), 3.62- 3.68(2H, m), 3.93-4.03(3H, m), 4.10-4.12(1H, m), 5.78(1H, d, J=3Hz), 6.58(1H, d, J=9Hz), 6.64(1H, dd, J=6Hz), 7.57(1H, m), 8.00(1H, d, J=5Hz)	
2 0 5 	(CD ₃ OD) 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.37-1.48 (1H, m), 1.76-1.84(1H, m), 2.70-2.94(1H, m), 3.82(2H, brs), 4.34(1H, d, J=15Hz), 4.48 (1H, d, J=15Hz), 5.60(1H, s), 7.21(2H, m), 7.51(2H, m)	
2 0 6 	(CD ₃ OD) 1.02(3H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.87-1.96(1H, m), 3.81-3.85(1H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.44(2H, brs), 5.59 (1H, d, J=4Hz), 7.42(1H, m), 7.54(1H, m), 7.67-7.73(2H, m)	1760 1710 1600 (KBr)

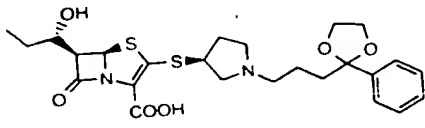
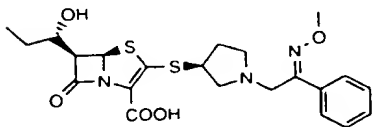
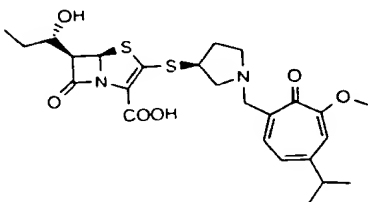
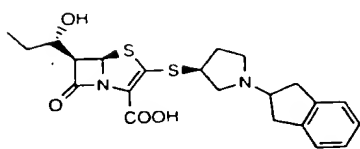
<270>

表 7 7

構 造 式	N M R	I R
2 0 7	(CD ₃ OD) 1.03(3H,t,J=7Hz),1.48-1.58 (1H,m),1.83-2.00(2H,m), 2.40-2.55(1H,m),2.61-2.90 (1H,m),3.10-3.20(1H,m), 3.49-3.70(3H,m),3.85-3.99 (3H,m),5.71(1H,d,J=4Hz), 6.07(2H,s),6.93(1H,d,J=8Hz), 7.44(1H,brs),7.64(1H,d,J=8Hz)	1765 1680 1600 (KBr)
		
2 0 8	(CDCl ₃) 0.92(4H,m),1.01(3H,brs), 1.50-1.62(1H,m),1.78-2.00 (2H,m),2.03-2.40(1H,m), 2.76-2.95(3H,m),2.99 (2H,brs),3.30-3.45(1H,m), 3.65-3.80(1H,m),3.83-3.92 (1H,m),4.00-4.06(1H,m), 5.54(1H,brs),7.16-7.20 (1H,m),7.27-7.30(2H,m), 7.37-7.39(2H,m)	1765 1590 (KBr)
		
2 0 9	(DMSO-d ₆) 0.93(3H,t,J=7Hz),1.37-1.44 (1H,m),1.74-1.79(1H,m), 1.91-1.97(1H,m),3.52-3.61 (3H,m),3.70(1H,dd,J=4Hz,10Hz), 3.81-3.87(2H,m),3.94 (1H,dd,J=7Hz,12Hz),5.61 (1H,d,J=4Hz),6.60(1H,dd, J=5Hz,5Hz),8.33(2H,d,J=5Hz)	3430 2925 1760 1630 1585 (KBr)
		
2 1 0	(CD ₃ OD) 1.02(3H,t,J=7Hz),1.49-1.53 (1H,m),1.88-2.03(2H,m), 2.51-2.58(1H,m),2.74-2.92 (2H,m),3.14-3.20(1H,m),3.35 (2H,m),3.59(1H,m),3.89-3.98 (3H,m),4.25(2H,t,J=5Hz), 5.63(1H,d,J=4Hz),6.97 (3H,m),7.29(2H,m)	1770 1600 (KBr)
		

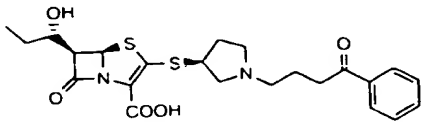
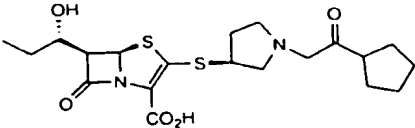
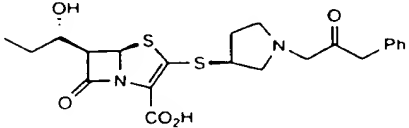
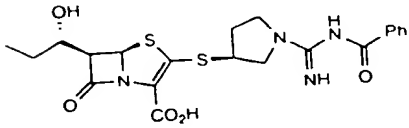
<271>

表 7 8

構 造 式	N M R	I R
2 1 1	(CD ₃ OD) 1.03(3H,m), 1.51-1.70 (3H,m), 1.82-1.95(3H,m), 2.35-2.46(1H,m), 2.62- 2.95(5H,m), 3.12(1H,m), 3.76(2H,m), 3.80-3.93 (2H,m), 4.01(2H,m), 5.67 (1H,m), 7.30-7.39(3H,m), 7.42-7.48(2H,m)	1730 1600 (CHCl ₃)
		
2 1 2	(CDCl ₃) 1.02(3H,t, J=7Hz), 1.49-1.55 (1H,m), 1.79-1.92(2H,m), 2.32-2.37(1H,m), 2.70-2.90 (3H,m), 3.20-3.30(1H,m), 3.78-3.86(1H,m), 3.81-3.95 (3H,m), 3.98(3H,s), 5.69 (1H,d, J=4Hz), 7.37(3H,m), 7.74(2H,m)	
		
2 1 3	(CD ₃ OD) 1.02(3H,t, J=7Hz), 1.32 (6H,d, J=7Hz), 1.58-1.61 (1H,m), 1.82-1.95(2H,m), 2.31-2.42(1H,m), 2.70-3.02 (5H,m), 3.78-3.87(3H,m), 3.97(3H,s), 5.65(1H,d, J=4Hz), 6.97(1H,s), 7.02(1H,d, J=10Hz), 7.78(1H,d, J=10Hz)	3420 1765 1630 1595 (KBr)
		
2 1 4	(CD ₃ OD) 1.02(3H,m), 1.48-1.56(1H,m), 1.84-1.97(1H,m), 1.98-2.08 (1H,m), 2.49-2.60(2H,m), 2.70-2.98(1H,m), 3.07-3.18 (2H,m), 3.36-3.63(3H,m), 3.70-3.85(1H,m), 3.88-4.06 (4H,m), 5.70(1H,m), 7.19 (2H,m), 7.81(2H,m)	1790 1580 (KBr)
		

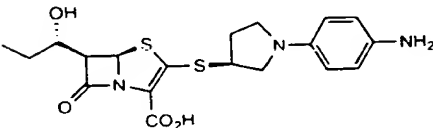
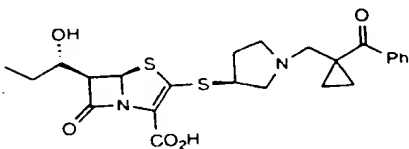
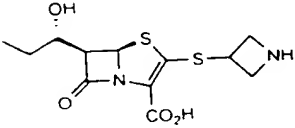
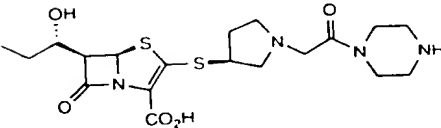
<272>

表 7 9

構 造 式	N M R	I R
2 1 5	(CD ₃ OD) 1.03(3H, t, J=7Hz), 1.50-1.53 (1H, m), 1.87-1.94(1H, m), 2.01- 2.12(3H, m), 2.52-2.57(1H, m), 3.11-3.20(4H, m), 3.40-3.54 (3H, m), 3.90(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 3.96-4.04(2H, m), 4.44(1H, m), 5.70(1H, d, J=4Hz), 7.49(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 7.60(1H, dd, J=7Hz, 8Hz), 8.10(2H, d, J=1Hz)	1770 1685 (KBr)
		
2 1 6	(CD ₃ OD) 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.44-1.54 (1H, m), 1.57-1.96(11H, m), 2.29- 2.42(1H, m), 2.54-2.72(2H, m), 2.84-3.03(2H, m), 3.31-3.38(1H, m), 3.57(2H, d, J=3.4Hz), 3.84(1H, dd, J=3.9 and 10.6Hz), 3.94-4.00 (1H, m), 5.67(1H, d, J=4.0Hz)	3420 2961 1765 1593 1380 (KBr)
		
2 1 7	(CD ₃ OD) 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39-1.56 (1H, m), 1.70-1.94(2H, m), 2.23-2.37(1H, m), 2.50-2.67 (2H, m), 2.73-2.83(1H, m), 3.22-3.32(1H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.71-3.79(1H, m), 3.74 (2H, s), 3.81-3.86(1H, m), 3.92- 4.00(1H, m), 5.65(1H, d, J=3.9Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.28-7.35(2H, m)	3383 1763 1594 1382 (KBr)
		
2 1 8	(D ₂ O) 0.92-1.06(3H, brs), 1.48- 1.64(1H, brs), 1.75-1.84 (1H, brs), 2.10-2.16(1H, brs), 2.47-2.65(1H, brs), 3.40- 4.24(7H, m), 5.73-5.87(1H, m), 7.52-7.58(2H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.93-7.99(2H, m)	3313 1774 1676 1561 1372 (KBr)
		

<273>

表 80

構 造 式	N M R	I R
2 1 9	(D ₂ O, CD ₃ OD) 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.51-1.62 (1H, m), 1.79-1.91(1H, m), 2.10- 2.21(1H, m), 2.50-2.60(1H, m), 3.32-3.68(4H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.04-4.12(1H, m), 4.15-4.22(1H, m), 5.84 (1H, d, J=3.1Hz), 6.78 (2H, d, J=8.9Hz), 7.26(2H, d, J=8.9Hz)	1764 1604 1348 (KBr)
		
2 2 0	(D ₂ O) 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.26-1.36 (2H, m), 1.49-1.63(3H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.98-3.62(6H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 5.76(1H, d, J=3.1Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 7.83-7.88(2H, m)	3384 1769 1672 1578 1378 (KBr)
		
2 2 1	(D ₂ O) 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.48-1.62 (1H, m), 1.78-1.92(1H, m), 3.85-4.32(4H, m), 4.41-4.66 (3H, m), 5.78-5.86(1H, m)	3346 1764 1586 1382 (KBr)
		
2 2 2	(D ₂ O) 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.50-1.63(1H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.39-2.52(1H, m), 2.82-2.95(1H, m), 2.99-3.17 (2H, m), 3.15-3.37(5H, m), 3.63-3.91(6H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 3.98-4.15(2H, m), 5.79(1H, d, J=3.6Hz)	3368 2945 1768 1654 1375 (KBr)
		

<274>

表 8 1

構 造 式	N M R	I R
	(D ₂ O) 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.50-1.63(1H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.82-1.95(1H, m), 2.73-2.82(1H, m), 2.94-3.18 (3H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.58-4.22(9H, m), 5.80(1H, d, J=3.6Hz)	3407 1764 1631 1377 (KBr)
	(CDCl ₃) 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.4-1.55 (1H, m), 1.8-1.95(1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.07(1H, d, J=14.2Hz), 4.31(1H, d, J=14.2Hz), 4.48 (1H, brs), 5.57(1H, d, J=3.6Hz), 7.48(2H, d, J=6.1Hz), 8.45(2H, d, J=6.1Hz)	1382 1603 1762 3384 (KBr)
	(CD ₃ OD) 1.04(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.6 (1H, m), 1.85-2.0(1H, m), 2.99(1H, dd, J=5.3Hz, 16.5Hz), 3.07(1H, dd, J=5.3Hz, 16.5Hz), 3.45(1H, dd, J=7.6Hz, 16.5Hz), 3.52(1H, dd, J=7.6Hz, 16.5Hz), 3.90(1H, dd, J=3.9Hz, 10.7Hz), 3.95-4.05(1H, m), 4.12(1H, tt, J=5.3Hz, 7.6Hz), 5.73(1H, d, J= 3.9Hz), 7.1-7.25(4H, m)	1382 1586 1764 3418 (KBr)
	(CD ₃ OD) 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.45- 1.6(1H, m), 1.75-2.0(2H, m), 2.3-2.45(1H, m), 2.46(3H, s), 2.6-2.7(1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.9-3.0(1H, m), 3.4-3.55(1H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 3.9-4.05(3H, m), 5.67(1H, d, J=4.0Hz), 7.25- 7.3(2H, m), 7.35-7.45(1H, m), 7.65-7.75(1H, m)	1378 1600 1766 3430 (KBr)

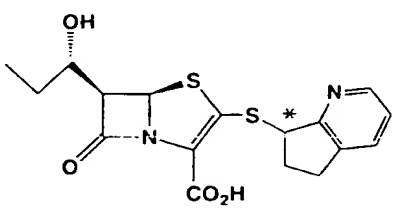
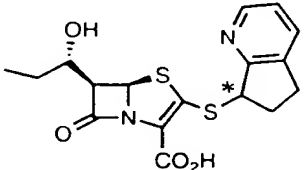
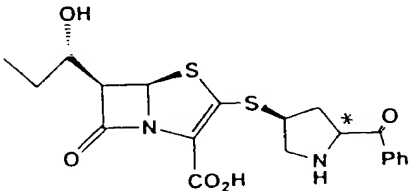
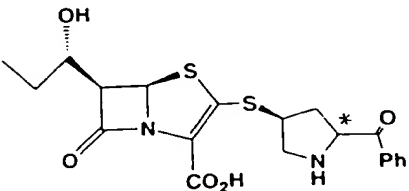
<275>

表 8 2

構 造 式	N M R	I R
2 2 7	(CD ₃ OD) 1.02(3H,t,J=7.4Hz),1.45- 1.6(1H,m),1.6-1.75(4H,m), 1.75-1.95(3H,m),1.95-2.2 (3H,m),2.5-2.65(1H,m), 3.2-3.35(1H,m),3.35-3.45 (2H,m),3.45-3.55(1H,m), 3.55-3.65(1H,m),3.90 (1H,dd,J=4.0Hz,10.6Hz), 3.95-4.0(1H,m),4.0-4.1(1H,m), 5.69(1H,d,J=4.0Hz)	1378 1586 1770 3421 (KBr)
2 2 8	(CD ₃ OD) 1.01(3H,t,J=7.4Hz),1.45- 1.55(1H,m),1.85-1.95(1H,m), 1.95-2.05(1H,m),2.5-2.6(1H,m), 3.1-3.45(3H,m),3.55-3.65(1H,m), 3.81(2H,d,J=7.3Hz),3.88(1H,dd, J=3.8Hz,10.6Hz),3.9-4.0(1H,m), 4.0-4.1(1H,m),5.67(1H,d,J=3.8Hz), 6.33(1H,dt,J=7.3Hz,15.7Hz), 6.82(1H,d,J=15.7Hz),7.25-7.4 (3H,m),7.45-7.5(2H,m)	1377 1588 1767 3334 (KBr)
2 2 9	(CD ₃ OD) 1.03(t,J=7Hz,3H),1.47-1.60 (m,1H),1.85-1.95(m,1H), 2.50-2.65(m,1H),3.45-3.65 (m,3H),3.90-4.05(m,3H), 4.10-4.18(m,1H),5.77(d,J=4Hz,1H), 6.63(d,J=4Hz,1H),7.12(d,J=4Hz,1H)	3418 1774 1540 (KBr)
2 3 0	(CD ₃ OD) 0.33(2H,m),0.65(2H,m),0.99-1.05 (4H,m),1.46-1.56(1H,m),1.87-2.02 (2H,m),2.46-2.56(1H,m),2.84 (2H,d,J=7Hz),3.13-3.20(1H,m), 3.57-3.61(1H,m),3.86-3.90(1H,m), 3.94-3.99(2H,m),5.69(1H,d,J=4Hz)	1765 1610 (KBr)

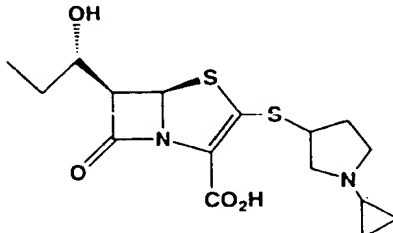
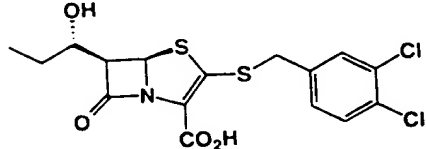
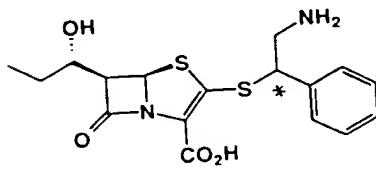
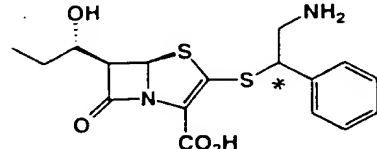
<276>

表 8 3

構 造 式	N M R	I R
2 3 1	(CD ₃ OD) 1.04(t, J=7Hz, 3H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.85-1.97(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.90-3.02(m, 1H), 3.12-3.23(m, 1H), 3.92(dd, J= 11Hz, 4Hz, 1H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.91(dd, J=7Hz, 4Hz, 1H), 5.76 (d, J=4Hz, 1H), 7.26(dd, J=7Hz, 5Hz, 1H), 7.72(d, J=7Hz, 1H), 8.33(d, J=5Hz, 1H)	3367 1774 1380 (KBr)
		
(* : 異性体 A)		
2 3 2	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 2.93-3.03(m, 1H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.88-4.02 (m, 2H), 5.74(d, J=4Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7Hz, 5Hz, 1H), 7.70(d, J=7Hz, 1H), 8.34(d, J=5Hz, 1H)	3369 1764 1586 1380 (KBr)
		
(* : 異性体 B)		
2 3 3	(D ₂ O) 1.12(t, J=7Hz, 3H), 1.60-1.78 (m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.85(m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.22(s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 5.85(t, 1H, J=7Hz), 5.95(s, 1H), 7.65-7.85(m, 2H), 7.90-8.05(m, 1H), 8.10-8.30(m, 2H)	1774 1376 (KBr)
		
(* : 異性体 A)		
2 3 4	(D ₂ O) 1.13(t, J=7Hz, 3H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.33-2.42(m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.5-3.8(m, 2H), 4.0-4.4 (m, 3H), 5.5(m, 1H), 5.58(d, J=3Hz, 1H), 7.7-7.8(m, 2H), 7.85-7.95(m, 1H), 8.08-8.15(m, 2H)	1774 1376 3390 (KBr)
		
(* : 異性体 B)		

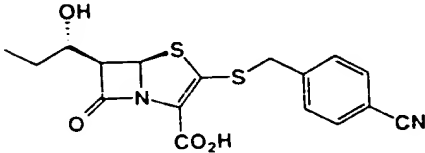
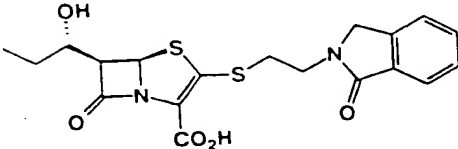
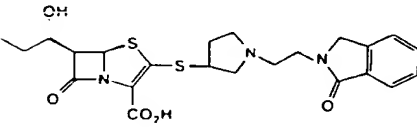
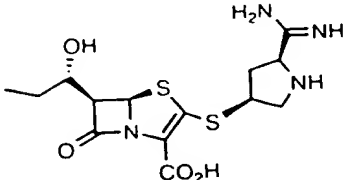
<277>

表 8 4

構 造 式	N	M	R	I R
2 3 5	(CD ₃ OD)			3380
	0.58-0.70(m, 4H), 1.02(t, J=7Hz, 3/2H), 1.03(t, J=7Hz, 3/2H), 1.47-1.57(m, 1H), 1.85-1.97(m, 2H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.40-2.58(m, 1H), 3.00-3.23(m, 3H), 3.37-3.50(m, 1H), 3.80-4.00(m, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1/2H), 5.74(d, J=4Hz, 1/2H)			1766 1590 1378 (KBr)
2 3 6	(CD ₃ OD)			1760
	1.01(3H, t, J=7Hz), 1.44-1.52(1H, m), 1.85-1.96(1H, m), 3.80-3.91(2H, m), 4.00(1H, d, J=14Hz), 4.27(1H, d, J=14Hz), 5.57(1H, d, J=4Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, s)			1630 1595 (KBr)
2 3 7	(CD ₃ OD)			
	1.01(3H, t, J=7Hz), 1.42-1.54(1H, m), 1.83-1.96(1H, m), 3.30-3.37(1H, m), 3.78-3.89(2H, m), 5.48(1H, d, J=4Hz), 7.20-7.38(5H, m)			
(* : 異性体 A)				
2 3 8	(CDCl ₃)			1755
	1.01(3H, t, J=7Hz), 1.44-1.52(1H, m), 1.84-1.92(1H, m), 3.32-3.40(1H, m), 3.86-3.90(2H, m), 5.61(1H, s), 7.26-7.40(5H, m)			1630 1600 (KBr)
(* : 異性体 B)				

<278>

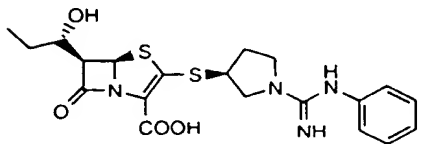
表 8 5

構 造 式	N M R	I R
2 3 9	(CDCl ₃) 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.42-1.51 (1H, m), 1.84-1.92(1H, m), 3.83(2H, m), 4.10(1H, d, J=14Hz), 4.37(1H, d, J=14Hz), 5.56(1H, brs), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.65(2H, d, J=8Hz)	1765 1585 (KBr)
		
2 4 0	(CD ₃ OD) 1.00(3H, t, J=7Hz), 1.40-1.51 (1H, m), 1.81-1.90(1H, m), 3.10-3.18(2H, m), 3.80-3.85(1H, m), 3.89-3.96 (3H, m), 4.60(2H, s), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.57-7.59(2H, m), 7.76(1H, d, J=7Hz)	1760 1670 1590 (KBr)
		
2 4 1	(CDCl ₃) 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.47-1.53 (1H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.33-2.48(1H, m), 2.80-3.10 (6H, m), 3.78-3.97(5H, m), 4.60(2H, s), 5.67(1H, d, J=4Hz), 7.48(1H, m), 7.58(2H, m), 7.74-7.85(1H, m)	1765 1670 (KBr)
		
2 4 2	(D ₂ O) 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.63(1H, m), 1.81-2.02 (2H, m), 2.76-2.90(1H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.39-3.67 (2H, m), 3.92-4.20(3H, m), 5.80(1H, d, J=3.1Hz)	3400 1764 1600 1383 (KBr)
		

<279>

表 8 6

構 造 式	N	M	R	I R
2 4 3	(DMSO-d ₆)			1765
	0.94(3H,t,J=7Hz),1.42(1H,m),			1625
	1.77(1H,m),2.02(1H,m),			1590
	2.34-2.45(1H,m),			(KBr)
	2.90-3.01(1H,m),			
	3.52-3.69(3H,m),			
	3.73-3.84(2H,m),			
	3.94(1H,m),5.63(1H,m),			
	7.23(3H,m),7.40(2H,m)			



<280>

実施例 244

(5R,6R)-2-[(S)-1-[(3,4-ジヒドロキシ) フェナシル] ピロリジン-3-イル] チオ-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸の合成:

(5R,6R)-6-[(S)-1-(4-ペンテノイル) ピロリジン-3-イル] チオ-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 100mg (0.18mmol) の THF/水 (0.37ml/0.18ml) 溶液にヨウ素 114mg を室温にて加え、同温度にて10分攪拌後、5%ハイポ水溶液、飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出した。無水芒硝にて有機層を乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣を DMF 0.5ml に溶解し、(3,4-ジニトロベンジル) フェナシルブロミド 100mg (0.2mmol)、トリエチルアミン 40mg (0.4mmol) を順次加え、室温にて30分攪拌した。ポンプにて溶媒を留去後フラッシュカラムにて精製し、(5R,6R)-6-[(S)-1-[(3,4-ジニトロベンジル) フェナシル] ピロリジン-3-イル] チオ-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル) ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルを含む残渣を得た。この残渣を THF/0.1M pH7 燐酸緩衝液 (6ml/4ml) に溶解後、10%パラジウム/炭素 130mg の存在下、水素雰囲気下にて4.5時間攪拌した。触媒を濾別後、凍結乾燥し得られた残渣を HPLC にて精製することにより、標記化合物を 1mg (収率 1%) を得た。

NMR: δ (CD₃OD)

1.02 (t, 7Hz, 3H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.65-3.00 (m, 3H), 3.84 (dd, J=11Hz, 4Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 5.66 (d, J=4Hz, 1H), 6.79 (d, J=8Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H)

IR (KBr): 1766

実施例 245

<281>
 (5R, 6R) - 2 - [(S) - 1 - (3-アミノフェナシル) ピロリ
 ジン - 3 - イル] チオ - 6 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) ベネム
 - 3 - カルボン酸の合成 :

(5R, 6R) - 2 - [(S) - 1 - (4-ペンテノイル) ピロリジン - 3 -
 イル] チオ - 6 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸
 p-ニトロベンジルエステル 70 mg (0.13 mmol) の THF / 水 (0.
 26 ml / 0.13 ml) 混合溶液にヨウ素 90 mg を室温にて加え、同温度に
 て 10 分攪拌後、5% ハイポ水溶液、飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出
 した。

無水芒硝にて、有機層を乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をフラッシュカラ
 ムにて精製し、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (3-ニトロフェナシル)
 ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) ベネム
 - 3 - カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルを得た。

NMR : δ (CD₃OD)

1.06 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.55 - 1.65 (m, 1H), 1.90
 - 2.05 (m, 1H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 2.74 - 2.95
 (m, 3H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 3.85 - 3.90 (m, 1
 H), 3.94 (dd, J = 10 Hz, 4 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H),
 4.18 - 4.25 (m, 2H), 5.20 (d, J = 13 Hz, 9H), 5.45
 (d, J = 13 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.61 (d,
 J = 8 Hz, 2H), 7.65 - 7.75 (m, 1H), 8.20 - 8.25
 (m, 3H), 8.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8 Hz,
 1 Hz, 1H)

得られたエステルを実施例 48 と同様に処理して、標記化合物 0.8 mg (収
 率 7%) を得た。

NMR (D₂O) :

1.11 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.65 - 4.7 (m, 1H), 1.95 -

2.05 (m, 1H), 2.25-2.35^{<282>} (m, 1H), 2.70-2.85
 (m, 1H), 3.40-4.30 (m, 8H), 5.92 (d, J = 4 Hz,
 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H)
 IR (KBr) : 1766

実施例 246

(5R, 6R) - 2 - (1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 タ〔b〕ピリジニウム-7-イル)チオ-6-((S)-2-ヒドロキシ
 プロピル)ベネム-3-カルボン酸の合成:

(5R, 6R) - 2 - (6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔b〕ピリジ
 ン-7-イル)チオ-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル)ベネム-3-カル
 ボン酸 p-ニトロベンジルエステル 50 mg (0.1 mmol) のアセトン 3
 ml 溶液にヨウ化メチル 0.3 ml を室温にて加え、24 時間後に減圧下溶媒を
 留去した。得られた残渣に THF/水 (4 ml/4 ml)、鉄粉 420 mg を
 順次加えて、0℃にて20分攪拌後、不溶物を濾別した。室温にて、減圧下溶
 媒を留去した後、HPLCにて精製を行ない、2種の異性体を第一溶出画分およ
 び第二溶出画分としてそれぞれ2.4 mg (収率 7%)、1.4 mg (収率 4%)
 を得た。

(第一溶出画分)

NMR (D₂O) :

1.08 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.87
 -2.00 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.20-3.60
 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.49 (s, 3H), 5.29
 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.93 (dd,
 J = 8 Hz, 6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.64 (d,
 J = 6 Hz, 1H)

IR (KBr) : 3440、1770、1594

(第二溶出画分)

NMR (D₂O) :

1.06 (t, J = 7 Hz, 3H), ^{<283>}1.55-1.70 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.46 (s, 3H), 5.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8 Hz, 6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 6 Hz, 1H)

IR (KBr): 3440, 1770, 1598, 1372

実施例 247

(5R, 6R) - 2 - [1 - (1 - アセトアミド - 4 - ピリジニウム) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - ((S) - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボキシレート の合成:

実施例 246 において、(5R, 6R) - 2 - (6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル) チオ - 6 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - [1 - (4 - ピリジル) ピロリジン - 3 - イルチオ] ベネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル 12 mg (0.022 mmol) の塩化メチレン 5 ml 溶液に、ヨードアセトアミド 25 mg (0.14 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣にメタノール - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) (4 ml - 3 ml)、10% パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。触媒を濾別後、HPLC にて精製し、標記化合物 0.6 mg (収率 5%) を得た。

NMR (CD₃OD):

1.03 (3H, t, J = 7 Hz), 1.42-1.51 (1H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 3.61-3.80 (4H, m), 3.87 (1H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.70 (1H, d, J = 4 Hz), 6.75 (2H, m), 8.06 (2H, d, J = 8 Hz)

<284>

IR (KBr) :

1765、1645、1550

実施例 248

(5R,6R)-6-((S)-ヒドロキシプロピル)-2-((3S,5R)-5-ビリジルメチルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボキシレートの合成:

(3S,5R)-3-ベンゾイルチオ-5-ヒドロキシメチル-1-p-ニトロベンジルオキシピロリジン 184 mg (0.44 mmol) の塩化メチレン 1.5 ml 溶液に、-78℃にて2,6-ルチジン 67 μ l (0.57 mmol)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 97 μ l (0.57 mmol) およびビリジン 46 μ l (0.57 mmol) を加えて、徐々に室温まで昇温した。次いで減圧下溶媒を留去することによって、標記化合物を含む粗生成物 470 mg を得た。

このうち138 mg をメタノール 1.5 ml および水 3 ml に溶解し、0℃にて1N-NaOH 0.33 ml (0.33 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をHPLCによって精製することにより(3S,5R)-3-メルカプト-1-p-ニトロベンジルオキシ-5-ビリジルメチルピロリジン 40 mg を得た。得られたチオール全量と(5R,6R)-6-((S)-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 40 mg (0.07 mmol) のDMF溶液 4 ml に、-20℃にてジイソプロピルエチルアミン 26 μ l (0.15 mmol) を加え、同温度にて30分攪拌後、減圧下、室温にて溶媒を留去した。得られた残渣をTHF/リン酸緩衝液(pH 7) (1.5 ml/3 ml) に溶解し、パラジウム-炭素(10%) 120 mg の存在下、水素雰囲気中で2時間攪拌した。不溶物を濾別後HPLCにて精製し、標記化合物 2 mg (収率 1%) を得た。

NMR (D₂O) :

1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48-1.62 (1H, m),

1.71-1.90 (2H, m), ^{<285>}2.69-2.78 (1H, m), 3.29
 (1H, dd, J=4.4 and 12.5 Hz), 3.57 (1H, dd, J=
 7.0 and 12.5 Hz), 3.97-4.10 (3H, m), 4.81 (1
 H, dd, J=8.9 and 13.9 Hz), 4.96 (1H, dd, J=5.0
 and 13.9 Hz), 5.79 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.11-
 8.18 (2H, m), 8.60-8.67 (1H, m), 8.88-8.94
 (2H, m)

IR (KBr) :

3401, 1764, 1578, 1376

実施例 249~257

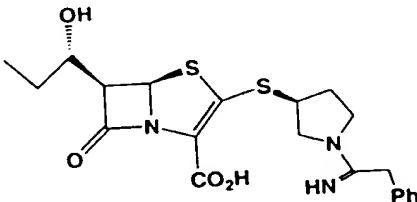
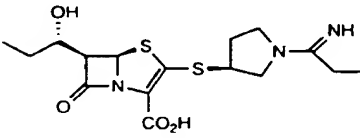
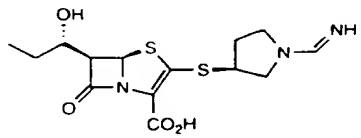
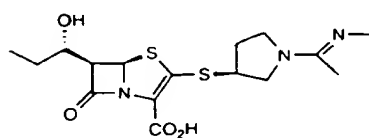
実施例103において、アセトイミド酸メチルハウフッ化水素酸塩に代えてベンジルイミド酸メチルハウフッ化水素酸塩、プロパンイミド酸メチルハウフッ化水素酸塩、ホルムイミド酸エチル塩酸塩、N-メチルアセトイミド酸メチルハウフッ化水素酸塩、フルオロアセトイミド酸エチル塩酸塩を用いた他は同様にして、各々対応する実施例249~253の化合物を得た。

また、実施例103において、アセトイミド酸メチルハウフッ化水素酸塩及びホルムイミド酸エチル塩酸塩を用い、(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-イル)チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル、(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-[1-[2-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピロリジン-3-イル]チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル、(5R, 6R)-6-((S)-ヒドロキシプロピル)-2-[1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]チオベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルを用いた他は、同様にして、各々対応する実施例254~257の化合物を得た。

表 8 7 ~ 8 9 に、実施例 2 4 9 ~ 2 5 7^{<286>} で得られた化合物の物性データを示す。

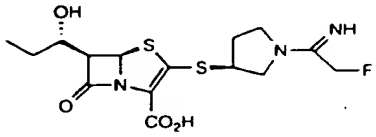
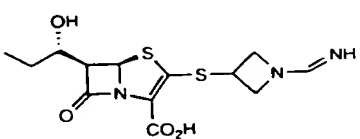
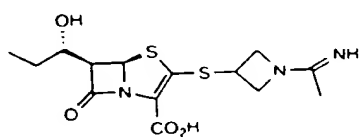
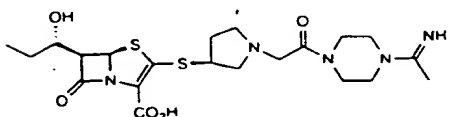
<287>

表 8 7

構 造 式	N M R	I R
2 4 9 	(CD ₃ OD) 1.01(3H,m), 1.48-1.53(1H,m), 1.86-2.00(1H,m), 2.03-2.10 (1H,m), 2.38-2.50(1H,m), 3.60-3.77(2H,m), 3.80-3.96 (5H,m), 3.98(2H,s), 5.60(1H,d,J=4Hz), 7.30-7.42(5H,m)	1770 1585 (KBr)
2 5 0 	(D ₂ O) 1.01(3H,t,J=7.4Hz), 1.20-1.29(3H,m), 1.52-1.72(2H,m), 1.80-1.94(1H,m), 2.14-2.26(1H,m), 2.48-2.65(2H,m), 3.48-4.22(7H,m), 5.80-5.85(1H,m)	
2 5 1 	(D ₂ O) 1.01(3H,t,J=7.4Hz), 1.50-1.64(1H,m), 1.80-1.93(1H,m), 2.00-2.12(1H,m), 3.41-4.18(7H,m), 5.78-5.84(1H,m), 8.12-8.17(1H,brs)	3414 1765 1653 1384 (KBr)
2 5 2 	(D ₂ O) 1.01(3H,t,J=7.4Hz), 1.52- 1.64(1H,m), 1.82-1.94(1H,m), 2.08-2.25(1H,m), 2.27-2.32 (3H,m), 2.45-2.60(1H,m), 3.01-3.06(3H,m), 3.50-3.68 (2H,m), 3.78-3.96(2H,m), 4.05-4.20(3H,m), 5.81(1H,d,J=3.4Hz)	3418 1766 1653 1590 1376 (KBr)

<288>

表 8 8

構 造 式	N M R	I R
2 5 3	(D ₂ O) 0.97-1.03(3H,m), 1.51-1.63 (1H,m), 1.82-1.94(1H,m), 2.17-2.27(1H,m), 2.50-2.62 (1H,m), 3.35-3.84(4H,m), 4.01-4.23(3H,brs), 5.32- 5.38(1H,brs), 5.44-5.49 (1H,brs), 5.81-5.85(1H,brs)	3418 1764 1589 1377 (KBr)
		
2 5 4	(D ₂ O) 1.00(3H,t,J=7.2Hz), 1.50- 1.64(1H,m), 1.79-1.93(1H,m), 3.36-4.50(7H,m), 5.83 (1H,d,J=3.1Hz), 7.80(1H,s)	3376 1766 1632 1384 (KBr)
		
2 5 5	(D ₂ O) 1.00(3H,t,J=7.4Hz), 1.50- 1.63(1H,m), 1.80-1.92(1H,m), 2.05-2.13(3H,m), 3.40-3.62 (1H,m), 3.88-4.44(6H,m), 5.78-5.83(1H,m)	3423 1766 1652 1382 (KBr)
		
2 5 6	(D ₂ O) 1.00(3H,t,J=7.4Hz), 1.50- 1.62(1H,m), 1.80-1.94(1H,m), 1.78-2.12(1H,m), 2.35(3H,s), 2.48-2.61(1H,m), 3.15-3.43 (3H,m), 3.54-3.90(9H,m), 3.96-4.18(5H,m), 5.80(1H,d,J=3.6Hz)	3368 2974 1772 1631 1590 (KBr)
		

<289>

表 8 9

構 造 式	N	M	R	I R
2 5 7	(D ₂ O)			3384
	1.01(3H,t,J=7.3Hz), 1.50-1.63(1H,m), 1.81-1.94(1H,m), 2.10-2.11(1H,m), 2.39(3H,s), 2.50-2.61(1H,m), 3.34-3.60(4H,m), 3.77-3.86(1H,m), 4.04-4.18(2H,m), 5.80-5.85(1H,m), 6.77-6.86(2H,m), 7.18-7.27(2H,m)			1767
				1520
				1377
				(KBr)

<290>

製剤実施例 1

カプセル剤：

以下の組成および製造方法により、カプセル剤を調製した。なお、活性成分としては、本発明化合物のいずれであってもよい。

(組 成)

	組成 1	組成 2
(1) 活 性 成 分	2 5 0 m g	1 0 0 m g
(2) トウモロコシデンブ	2 0 m g	1 0 m g
(3) ステアリン酸マグネシウム	5 m g	2 m g
全 量	2 7 5 m g	1 1 2 m g

(製 法)

カプセル 1 個当り、上記組成量となるように成分(1)及び(2)を取り、適当な混合機でまぜ、更に成分(3)を加え、さらに混合した。

得られた混合物をカプセル封入機を使用してカプセルに充填した。

製剤実施例 2

錠 剤：

以下の組成および製造方法により、錠剤を調製した。なお、活性成分としては、本発明化合物のいずれであってもよい。

(組 成)

(1) 活 性 成 分	2 5 0 m g
(2) 乳 糖	5 5 m g
(3) トウモロコシデンブ	4 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	5 m g
全 量	3 5 0 m g

(製 法)

錠剤 1 錠当り上記組成量となるように、成分(1)～(3)を取り、適当な混合機で混合した。

更に成分(4)を加えて数分間混合した。この混合物を適当な錠剤成形機で所定

<291>

の大きさ及び重さに圧縮した。

製剤実施例 3

注 射 用 剤 :

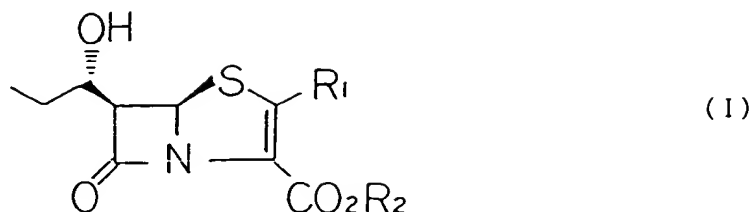
以下の製造方法により、注射剤を調製した。なお、活性成分としては、本発明化合物のいずれであってもよい。

(製 法)

活性成分の無菌水溶液を、活性成分が1.0 g、0.5 g又は0.25 gとなるように20 ml、10 ml又は5 mlのアンプル中に充填、熔封して注射剤を得た。

<292>
請求の範囲

1. 次の一般式 (I) :



(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表されるベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

2. 一般式 (I) において、 R_1 が置換もしくは無置換の複素環チオ基である請求項第1項記載のベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

3. 置換もしくは無置換の複素環チオ基の複素環基が、置換もしくは無置換の次の (a) ~ (h) のいずれかの基である請求項第2項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

(a) 窒素原子1~4個を有する3~8員の不飽和もしくは飽和単環式複素環基

(b) 窒素原子1~5個を有する7~12員の不飽和多環式複素環基

(c) 酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を有する3~8員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基

(d) 酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を有する7~12員の不飽和多環式複素環基

- <293>
- (e) 硫黄原子 1 ～ 2 個および窒素原子 1 ～ 3 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和単環式複素環基
 - (f) 硫黄原子 1 ～ 2 個および窒素原子 1 ～ 3 個を有する 7 ～ 12 員の不飽和多環式複素環基
 - (g) 酸素原子 1 ～ 2 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和単環式複素環基
 - (h) 硫黄原子 1 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基

4. (a) で示される窒素原子 1 ～ 4 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ジヒドロトリアジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、ピラゾリジニル基またはピペラジニル基である請求項第 3 項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

5. (a) で示される窒素原子 1 ～ 4 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、ピロリジニル基である請求項第 3 項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

6. (a) で示される窒素原子 1 ～ 4 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、(S) - ピロリジン - 3 - イル基である請求項第 3 項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

7. (a) で示される窒素原子 1 ～ 4 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、ピペリジニル基である請求項第 3 項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

8. (a) で示される窒素原子 1 ～ 4 個を有する 3 ～ 8 員の不飽和もしくは飽和

の単環式複素環基が、^{<294>}ピペリジン-4-イル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

9. (a) で示される窒素原子1～4個を有する3～8員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、ピペリジン-3-イル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

10. (b) で示される窒素原子1～5個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基が、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾロピリジニル基、テトラゾロピリダジニル基またはジヒドロトリアゾロピリダジニル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

11. (c) で示される酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基またはモルホリニル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

12. (d) で示される酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基が、ベンゾキサゾリル基またはベンゾキサジアゾリル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

13. (e) で示される硫黄原子1～2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、1,3-チアゾリル基、1,2-チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基またはチアゾリジニル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

14. (f) で示される硫黄原子1～2個および窒素原子1～3個を有する7～

12員の不飽和多環式複素環基が、^{<295>}ベンゾチアゾリル基またはベンゾチアジアゾリル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

15. (g)で示される酸素原子1～2個を有する3～8員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、フラニル基、ピラニル基、テトラヒドロフラニル基またはテトラヒドロピラニル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

16. (h)で示される硫黄原子1個を有する3～8員の不飽和もしくは飽和の単環式複素環基が、チエニル基またはテトラヒドロチエニル基である請求項第3項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

17. 一般式(I)において、R₁が置換もしくは無置換のアルキルチオ基である請求項第1項記載のベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

18. 置換もしくは無置換のアルキルチオ基のアルキル基が、直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または芳香族炭化水素との縮合環を形成していてもよい単環もしくは多環のアルキル基である請求項第17項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

19. 置換もしくは無置換のアルキルチオ基のアルキル基が、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基またはヘキシル基である請求項第17項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

20. 置換もしくは無置換のアルキルチオ基のアルキル基が、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基またはインダニル基から選ばれる単環もしくは多環のアルキル基である請求項第17項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

<296>

21. 一般式 (I) において、 R_1 が置換もしくは無置換のアルケニルチオ基である請求項第1項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

22. 置換もしくは無置換のアルケニルチオ基のアルケニル基が、直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基である請求項第21項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

23. 置換もしくは無置換のアルケニルチオ基のアルケニル基が、ビニル基、アリル基、2-クロロアリル基、1-プロベニル基、2-ブテニル基または2-メチル-2-プロベニル基である請求項第21項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

24. 一般式 (I) において、 R_1 が置換もしくは無置換のアラルキルチオ基である請求項第1項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

25. 置換もしくは無置換のアラルキルチオ基のアラルキル基が、炭素数7～24のアラルキル基である請求項第24項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

26. 置換もしくは無置換のアラルキルチオ基のアラルキル基が、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、トリチル基またはベンズヒドリル基である請求項第24項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

27. 一般式 (I) において、 R_1 が置換もしくは無置換のアリールチオ基である請求項第1項記載のベネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

28. 置換もしくは無置換のアリールチオ基のアリール基が、炭素数6～10の

アリール基である請求項第27項記載のペネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

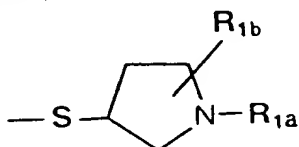
29. 置換もしくは無置換のアリールチオ基のアリール基が、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基またはナフチル基である請求項第27項記載のペネム誘導体またはその薬理上許容されうる塩。

30. 一般式(I)において、 R_1 が置換もしくは無置換のアリール基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

31. 一般式(I)において、 R_1 が置換もしくは無置換の複素環基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

32. R_1 が次の(i)または(ii)の何れかの基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

(i) 次の式



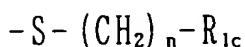
(式中、 R_{1a} および R_{1b} は同一または異なって水素原子、アルキル基、アルケニル基、炭素数7~24のアラルキル基、炭素数6~10のアリール基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アシル基、アシル低級アルキル基、カルボキシル基、複素環基または複素環低級アルキル基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ(アミノ)低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基または複素環低級アルキル基の水素原子は、1またはそれ以上のハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンア

<298>

セタール基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、炭素数 7 ～ 24 のアラ
 ルキル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 6 ～ 10 のアリールオキシ基、
 イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級ア
 ルキル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイル低級アルキル
 基、複素環基、複素環低級アルキル基、アシル基またはアシルアルキル基で置換
 されていてもよく、該アシル基およびアシル低級アルキル基のアシル基は、上記
 の置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリー
 ル基、複素環基または複素環低級アルキル基を含むアルキルカルボニル基、アル
 ケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環
 カルボニル基または複素環低級アルキルカルボニル基を示し、該カルボキシ基
 は、上記の置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、
 アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基でエステル化されていてもよ
 く、該複素環基および複素環低級アルキル基の複素環基は、その環内にカルボニ
 ル基を有していてもよく、また、第三級窒素原子が上記置換基の導入により分子
 内四級塩を形成してもよい）

で表わされる基、または

(ii) 次の式

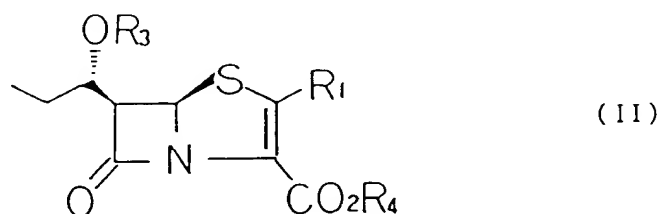


（式中、n は 1 ～ 3 を示し、R_{1c} は水素原子、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、ア
 ミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、
 アシル基、カルボキシ基または複素環基を示し、該アリール基、アミノ基、イ
 ミノ低級アルキルアミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基または複素環
 基の水素原子は、1 またはそれ以上のハロゲン原子、カルボキシ基、チオカル
 ボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、
 アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、炭素数 7 ～ 24 のアラルキル基、炭
 素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 6 ～ 10 のアリールオキシ基、イミノ低級ア
 ルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、カ

<299>

ルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基、複素環低級アルキル基、アシル基またはアシルアルキル基で置換されていてもよく、該アシル基および置換基として示すアシルアルキル基のアシル基は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基を含むアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基または複素環低級アルキルカルボニル基を示し、これらの水素原子は、1またはそれ以上のハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、イミノ基、低級アルキレンアセタール基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、炭素数7～24のアラルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、イミノ（アミノ）低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイル低級アルキル基、複素環基、複素環低級アルキル基、アシル基またはアシルアルキル基で置換されていてもよく、該カルボキシ基は、上記置換または無置換である、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基または複素環低級アルキル基でエステル化されていてもよく、該複素環基および置換基として示す複素環低級アルキル基の複素環基は、その環内にカルボニル基を有していてもよく、また、第三級窒素原子が上記置換基の導入により分子内四級塩を形成してもよい）で表わされる基。

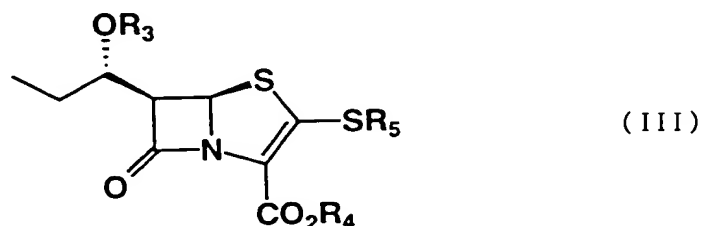
33. 次の一般式 (II) :



(式中、R₁は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基

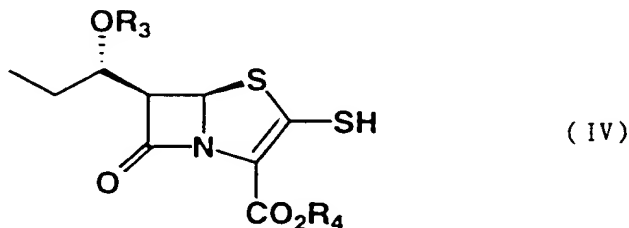
<300>
 、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、OR₃は保護された水酸基を示し、R₄はカルボキシ基の保護基を示す)
 で表される化合物。

34. 次の一般式 (III)



(式中、R₅は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基を示し、OR₃は保護された水酸基を示し、R₄はカルボキシ基の保護基を示す)
 で表わされる化合物。

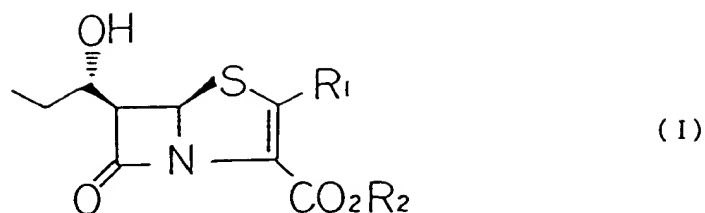
35. 次の一般式 (IV)



(式中、OR₃は保護された水酸基を示し、R₄はカルボキシ基の保護基を示す)
 で表わされる化合物。

36. 次の一般式 (I) :

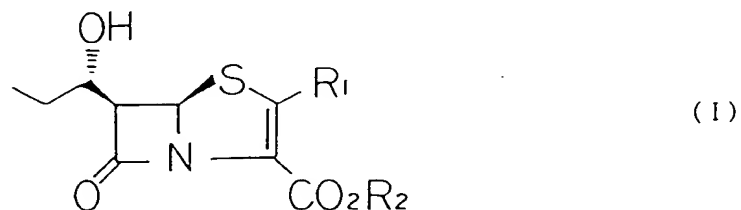
<301>



(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表されるベネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩を有効成分とする医薬。

37. 次の一般式 (I) :



(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基、メルカプト基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表されるペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩を有効成分とする抗
菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D499/88, A61K31/43

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D499/00-90, A61K31/43

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 60-222486, A (Bristol-Myers Co.), November 7, 1985 (07. 11. 85) & DE, 2950898, A & DE, 2950913, A & GB, 2042514, A & GB, 2042515, A & FR, 2471382, A	1 - 37
A	JP, 60-34970, A (Ciba-Geigy AG.), February 22, 1985 (22. 02. 85) & EP, 125207, A & US, 4794109, A	1 - 37
A	JP, 58-8085, A (Farmitalia Carlo Erba S.p.A.), January 18, 1983 (18. 01. 83) & DE, 3224055, A & GB, 2104509, A	1 - 37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 25, 1996 (25. 04. 96)

Date of mailing of the international search report

May 14, 1996 (14. 05. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D499/88, A61K31/43

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D499/00-90, A61K31/43

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 60-222486, A (ブリストル・マイヤーズ・カンパニー) 7. 11月. 1985 (07. 11. 85) & DE, 2950898, A & DE, 2950913, A & GB, 2042514, A & GB, 2042515, A & FR, 2471382, A	1-37
A	J P, 60-34970, A (チバー・ガイギー アクチエンゲゼルシャフト) 22. 2月. 1985 (22. 02. 85) & EP, 125207, A & US, 4794109, A	1-37
A	J P, 58-8085, A (ファルムイタリア・カルロ・エルバ・ソチエタ・ペル ・アツィオーニ) 18. 1月. 1983 (18. 01. 83) & DE, 3224055, A & GB, 2104509, A	1-37

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 04. 96

国際調査報告の発送日

14.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

印

4 C 8217

星野 紹英

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

THIS PAGE BLANK (USPTO)